Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

67.

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel VERNEREY

NE LE 3 AVRIL 1945 A BESANÇON (DOUBS)

Présentée et soutenue publiquement le..... 1972

VALEUR DES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE ; REFLEXIONS PERSONNELLES A PROPOS D'UNE OBSERVATION.

PRESIDENT : MONSIEUR J.B. BOUVIER, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel VERNEREY

NE LE 3 AVRIL 1945 A BESANÇON (DOUBS)

Présentée et soutenue publiquement le..... 1972

VALEUR DES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE ; REFLEXIONS PERSONNELLES A PROPOS D'UNE OBSERVATION.

PRESIDENT : MONSIEUR J.B. BOUVIER, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence; en témoignage de ma reconnaissance pour la bienveillance dont il a fait preuve à mon égard.

A Monsieur le Docteur J.P. LECOUTURIER

qui m'a aidé de ses conseils dans la réalisation de ce travail; en remerciement pour la sollicitude et le dévouement avec lesquels il nous a prodigué un enseignement toujours vivant.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. PAILLAS

qui a bien voulu participer à la discussion de cette observation; qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a fait l'honneur d'en accepter la
présidence; en témoignage de ma re-
connaissance pour la bienveillance
dont il a fait preuve à mon égard.

A Monsieur le Docteur J.P. LECOUTURIER

qui m'a aidé de ses conseils dans la
réalisation de ce travail; en remercie-
ment pour la sollicitude et le dévouement
avec lesquels il nous a prodigué un en-
seignement toujours vivant.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. PALLIAS

qui a bien voulu participer à la discus-
sion de cette observation; qu'il trouve
ici l'expression de ma sincère gratitude.

VALEUR DES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE ; REFLEXIONS PERSONNELLES A PROPOS D'UNE OBSERVATION.

VALEUR DES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DANS LA CIRRHOSE

ALCOOLIQUE ; REFLEXIONS PERSONNELLES A PROPOS D'UNE

OBSERVATION.

INTRODUCTION

Si la cirrhose hépatique d'origine alcoolique a fait l'objet de maintes descriptions cliniques, biologiques et anatomopathologiques depuis bien des années, il n'en demeure pas moins que cette maladie présente toujours un intérêt actuel :

Nos moyens d'investigations paracliniques permettent maintenant des diagnostics précoces; nos possibilités thérapeutiques assurent des survies prolongées, mais aussi, permettent d'observer avec une fréquence accrue bon nombre de complications propres à cette maladie, et nous en voulons pour preuve la subite fréquence de l'hépatome sur cirrhose, tout au moins sous nos climats.

Enfin, la physiopathologie s'efforce d'élucider les mécanismes histochimiques qui président à la genèse de la cirrhose alcoolique, d'en analyser la chronologie, permettant du même coup une meilleure compréhension de la maladie et des possibilités diagnostiques et thérapeutiques nouvelles.

L'observation que nous nous proposons de rapporter permettra de soulever quelques problèmes d'ordre diagnostique et de critiquer l'interprétation et la fiabilité d'investigations aussi précieuses que l'épreuve à la bromo-sulfone-phtaléine et la ponction biopsie hépatique.

oOo

INTRODUCTION

Si la cirrhose hépatique d'origine alcoolique a fait l'objet de maintes descriptions cliniques, biologiques et anatomopathologiques depuis bien des années, il n'en demeure pas moins que cette maladie présente toujours un intérêt actuel :

Nos moyens d'investigations paracliniques permettent maintenant des diagnostics précoces; nos possibilités thérapeutiques assurent des survies prolongées, mais aussi, permettent d'observer avec une fréquence accrue bon nombre de complications propres à cette maladie, et nous en voulons pour preuve la subite fréquence de l'hépatome sur cirrhose, tout au moins sous nos climats.

Enfin la physiopathologie s'efforce d'élucider les mécanismes biochimiques qui président à la genèse de la cirrhose alcoolique, d'en analyser la chronologie, permettant du même coup une meilleure compréhension de la maladie et des possibilités diagnostiques et thérapeutiques nouvelles.

L'observation que nous nous proposons de rapporter permettra de soulever quelques problèmes d'ordre diagnostique et de critiquer l'interprétation et la fiabilité d'investigations aussi précieuses que l'épreuve à la bromo-sulfone-phtaléine et la ponction biopsie hépatique.

oOo

P L A N

CHAPITRE I - Présentation de l'observation

CHAPITRE II - Rappels des données actuelles sur l'épreuve à la bromo-sulfone phtaléine et la ponction biopsie du foie.

I - L'épreuve de la B.S.P.

I.1 - Principes généraux et historique:

I.2 - Métabolisme de la B.S.P.

I.3 - Les différentes épreuves utilisées en clinique

I.4 - Interprétation des résultats

I.5 - Application à la cirrhose alcoolique et au cancer primitif du foie

II - La ponction-biopsie du foie

II.1 - Historique et technique

II.2 - Orientation donnée par le seul aspect macroscopique

II.3 - Les lésions histologiques élémentaires (les syndromes histo biologiques)

II.4 - Les lésions histologiques dans la cirrhose alcoolique

II.5 - Anatomo-pathologie du cancer primitif du foie chez l'adulte.

- CHAPITRE III - Discussion de l'observation

- CHAPITRE IV - En guise de conclusion

- CHAPITRE V - Index bibliographique

Chapitre I

OBSERVATION

Observation de Monsieur Henri R... - 73 ans

Il s'agit d'un homme de 73 ans, ancien réprésentant actuellement retraité, marié, menant une vie calme depuis de nombreuses années. Ses antécédents médico-chirurgicaux sont pauvres : une broncho-pneumonie en 1914, l'ablation d'un corps étranger dans le mollet. Toutefois, le malade avoue avoir été bon mangeur et bon buveur, sans qu'il soit possible de faire préciser davantage cette intempérance.

Durant l'été 1968, alors que le malade passe ses vacances aux Baléares, il souffre d'un syndrome dysentérique non étiqueté, avec recherches parasitaires négatives, et pour lequel un traitement anti-amibien s'avère rapidement efficace.

Puis l'année suivante, le malade vient consulter pour une diarrhée au long cours faite de 3 à 6 selles par jour, liquides, fécales, non sanglantes et s'accompagnant de quelques douleurs de la fosse iliaque gauche à type de "tourbillon". L'état général du malade est bon, l'examen clinique note une hépatomégalie isolée débordant de 4 cm le rebord costal; l'examen coprologique montre l'absence de parasite mais la présence de très nombreuses levures. Le malade est alors mis à un traitement symptomatique et spécifique, en même temps que l'on poursuit les investigations endoscopiques et radiologiques. La rectoscopie est normale. Un premier lavement baryté pratiqué en Mai 1969 ayant montré une image de rétrécissement suspect au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne, un second lavement baryté pratiqué un mois plus tard ne retrouve plus cette image et la possibilité d'un processus malin se trouve écartée. Quant à la diarrhée, elle s'atténue mais persiste malgré plusieurs cures thérapeutiques associant diversement Bemarsal R

(Diphétarsone), Bismufilm R (sous nitrate de bismuth), Cantil R, Diarsed R (diphénoxylate + atropine) Direxiode R (diodoxyquinoléine), Intetrix R, Mycostatine R (nystatine), Pancréanne cellulase, Prantal R (diphémanyl), Rhodiacarbine R.

Le 26 janvier 1970, le malade est hospitalisé pour augmentation de volume de l'abdomen avec oedème des membres inférieurs, et peut être un melaena.

On est en présence d'un malade légèrement asthénique dont le poids est passé de 73 à 80 kg en une semaine, apyrétique, avec quelques nausées sans vomissement, et 2 à 3 selles par jour.

L'examen de l'abdomen qui est souple montre la présence d'une ascite mobile, déclive dans les flancs, surmontée d'une zone tympanique. La peau est parcourue par une discrète circulation collatérale; on ne perçoit pas de splénomégalie.

Les membres inférieurs sont le siège d'un oedème blanc, mou, indolore, gardant le godet, prenant les chevilles et remontant jusqu'aux genoux. Le reste de l'examen clinique est sensiblement normal; il n'y a aucun signe polynévritique, pas d'insuffisance cardiaque. Il n'y a pas de subictère conjonctival, ni de syndrome hémorragique cutanéo-muqueux.

oOo

Devant ces données cliniques et compte tenu de l'anamnèse, le diagnostic de cirrhose éthylique décompensée est immédiatement évoqué, et un bilan paraclinique est entrepris :

La numération formule sanguine montre : une anémie à 2.9 millions normochrome, normocytaire avec 1 % de réticulocytes, une leucopénie à 4.100 dont 75 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 20 % de lymphocytes et 3 % de monocytes, 106 000 plaquettes.

La sidérémie est à 95 gamma/100 ml,

La vitesse de sédimentation est ° 20 mm (1ère heure) et 45 mm (2e heure).

Le taux de prothrombine à 89 %

Le rapport $\frac{\text{Natriurie}}{\text{Kaliurie}}$ à 1,3

L'urée plasmatique à 0,24 g/l, la glycémie à 2,22 g/l

Le liquide d'ascite a une formule de transsudat avec :

Chimie :

- glucose 1,76 g/l
- chlorures 6,90 g/l
- protides 11 g/l

Cytologie :

- Polynucléaires : 1 %
- lymphocytes : 20 %
- cellules histiocytaires : 79 %

Bactériologie : culture sur gélose au sang : négative

Le bilan hépatique du 28 janvier 1970 donne :

- bilirubine indirecte 13 mg/l
- bilirubine directe 0 mg/l

- phosphatases alcalines 37 U I (normale inférieure ou égale à 40 U.I)
- lipides totaux : 6,10 g/l (normale 4 à 7 g/l)
- lipoprotéines : 3,00 g/l (normale 3 à 6 g/l)
- test de Kunkel phénol 12 U (normale 20 à 40 U)
- cholestérol total : 1,40 g/l
- protides plasmatiques :

  albumines : 31 g/l } 60 g/l
  globulines : 29 g/l }

  dont :
  - alpha 1 globulines : 5 %
  - alpha 2 globulines : 10 %
  - beta globulines : 13 %
- gamma globulines : 20 %
- transaminases glutamo-pyruviques 30 U (normale 35 U)
- réactions inflammatoires non spécifiques :

  . Mac Lagan
  . Hanger } normaux
  . Kunkel

Une ponction sternale montre une moelle riche érythroblastique.

Le transit baryté oesogastroduodénal du 5.2.70 ne montre ni ulcère ni signes de gastrite, mais un doute sur la possibilité de varices oesophagiennes fait pratiquer une oesophagoscopie qui infirme cette suspicion.

La scintigraphie hépatique à l'or colloïdal Au^{198} montre un foie augmenté de volume, de structure légèrement hétérogène, sans lacune franche; il n'y a pas de fixation extra-hépatique.

L'épreuve à la B.S.P. montre une rétention plasmatique de :
- 7 % à la 15e minute,
- 6 % à la 45e minute

Enfin la ponction-biopsie pratiquée le 18.2.1970 ramène 3 fragments : deux de ces fragments correspondent à un parenchyme pratiquement normal. Sur le troisième on trouve une fibro-sclérose s'insinuant par place entre les hépatocytes et formant ailleurs des plages assez denses; à cette fibrose s'associe une stéatose d'intensité très modérée et formée de vésicules assez volumineuses; enfin une hémosidérose d'intensité moyenne est notée au niveau des cellules hépatiques.

De toutes ces données para-cliniques, il convient de retenir : que le liquide d'ascite a une formule typique de transsudat, le bilan hépatique comporte un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire discrète (avec une cholestérolémie à la limite inférieure et un taux de prothrombine normal); une augmentation très modérée des gamma-globulines, mais il n'y a ni syndrome rétentionnel, ni syndrome cytolytique; quant à l'épreuve à la BSP normale et l'absence de lésions spécifiques à la ponction-biopsie du foie; elles posent plusieurs problèmes et nous y reviendrons.

Il convient enfin de noter que les explorations radiologiques vasculaires ont été récusées en raison de l'âge du malade.

Parallèlement à ces investigations, le malade est mis au repos et au régime désodé; cette seule thérapeutique s'avère très efficace et le malade perd 5 kg en une dizaine de jours tandis que l'ascite s'assèche et les oedèmes disparaissent. Le malade sort le 14.2.70, après 20 jours d'hospitalisation.

Trois mois plus tard, alors que le malade séjourne en Savoie, il signale l'apparition d'hémorroïdes et de selles diarrhéiques noires, tandis que l'ascite et l'oedème des membres inférieurs réapparaissent.

Le 1er juin 1970, le malade est rehospitalisé pour hématémèse suivie de melaena.

L'anémie à 2.200000 avec tachycardie à 92, TA à 15-6,5, impose une transfusion d'urgence associée aux autres thérapeutiques classiques luttant contre l'hémorragie et les causes d'hyperammoniémie.

Du point de vue clinique, le malade est pâle, fatigué. L'auscultation cardiaque est rapide mais régulière; les pouls périphériques sont perçus.

L'examen des membres inférieurs montre un oedème rétro-malléolaire gardant le godet. Au niveau de l'abdomen on retrouve l'ascite, la circulation collatérale. L'auscultation pulmonaire est sensiblement normale...

L'examen neurologique est normal.

Enfin, les aires ganglionnaires sont libres, alors que les téguments hypotrophiques sont le siège d'ecchymoses apparaissant pour un traumatisme minime.

Les examens de laboratoire montrent, outre l'anémie, et l'hématocrite à 22 %, un taux de prothrombine à 95 %

une ammoniémie à 0,70 mg/l (normale 0,50 mg/l)

urée sanguine 0,60 g/l

- glycémie 1,20 g/l

V.S. à 20 mm (1ère heure) et 45 mm (2e heure)

Un liquide d'ascite avec :

Chimie :

- glucose 1,53 g/l
- chlorures 6,26 g/l
- protides 6 g/l

Cytologie :

- polynucléaires neutrophiles 66 %
- lymphocytes : 22 %
- cellules histiocytaires : 8 %
- cellules endothéliales : 4 %

La culture est stérile.

L'exploration de la crase sanguine est sensiblement normale et les différents facteurs du complexe prothrombique supérieurs ou égaux à 79 %

Le bilan hépatique est peu perturbé avec :

- bilirubine indirecte 18 mg/l

- phosphatases alcalines 120 U.I. (normale inférieure ou égale à 40 UI)
- lipides totaux : 4,70 g/l
- test de Kunkel au phénol : 9 U (normale 20 à 40 U)
- cholestérol total : 1,40 g/l
- protides sériques : 58 g/l
  Albumines 34 g/l
  Globulines 24 g/l

Les réactions de floculations de Mac Lagan, Hanger et Kunkel zinc sont normales,

- transaminases glutamo-pyruviques 56 U Frankel (normale inférieure à 35 U.F.)

La diurèse est basse avec un rapport Na+/K+ urinaire à 1/50

Malgré la réanimation entreprise, l'issue sera finalement fatale cinq jours plus tard, dans un tableau d'hémorragie digestive cataclysmique.

Une vérification est pratiquée, montrant en particulier que :
- la veine cave est normale
- l'oesophage contient d'énormes varices
- l'estomac, le grêle et le colon sont normaux
- le péritoine est normal
- le foie est typiquement cirrhotique à petits nodules, avec deux nodules plus saillants de 3et 0,5 cm de diamètre, et qui se révèlent être nécrotiques à la coupe.

Dans la veine porte, immédiatement après l'abouchement du tronc spléno-mésaraïque, on trouve une thrombose bien organisée, faisant évoquer la possibilité d'hépato-carcinome sur cirrhose.

Le reste des viscères est normal et notamment les voies biliaires extra-hépatiques; le pancréas et la rate sont normaux.

L'examen microscopique révèle :
1 - Au niveau du foie, l'architecture hépatique est complètement perturbée par une sclérose le plus souvent épaisse, à disposition annulaire. Cette sclérose

comporte des infiltrats inflammatoires mononucléés et des néocanalicules biliaires. Les nodules sont de taille variable. Certains de ces nodules ont un aspect banal, comportant peu de lésions de stéatose, d'autres et souvent nécrotiques, sont formés de cellules plutôt petites, éosinophiles à noyaux chromophiles.

Ces cellules sont agencées en massifs de petite taille le plus souvent, séparés par des espaces clairs. Parfois l'aspect est plus compact et les espaces clairs qui ressemblent aux sinusoïdes hépatiques sont moins nets. Il s'agit d'un hépatome sur cirrhose.

2 - La veine porte est thrombosée par des bourgeons tumoraux assez denses formés par des cellules éosinophiles à noyaux chromophiles, agencées en petits massifs. La thrombose est complétée par du sang coagulé. Le thrombus subit un début d'organisation à la périphérie avec formation de tissu conjonctif jeune.

En conclusion, il s'agit d'un hépatome sur cirrhose avec thrombose néoplasique de la veine porte.

oOo

Chapitre II

RAPPELS DES DONNEES ACTUELLES SUR L'EPREUVE A LA B.S.P. et LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE

I - L'Epreuve à la Brome-Sulfone-Phtaléine :

I.1 - Principes généraux et historique :

La notion de clearance fut formulée pour la première fois en 1928 par MOLLER, MAC INTOSH et VAN SLYKE à propos de l'excrétion rénale de l'urée. La notion même de clearance hépatique n'est clairement exprimée qu'en 1948 par A. LEWIS. Mais en pratique, ce sont surtout les travaux d'auteurs comme R. FAUVERT, J.P. BENHAMOU et ses collaborateurs, J. CAROLI et ses collaborateurs qui ont contribué à donner à l'étude des clearances hépatiques la place primordiale qu'elles occupent parmi les différentes explorations fonctionnelles du foie.

Si l'on admet, et c'est une hypothèse toujours aproximative, que le foie assure à lui seul l'épuration plasmatique d'une substance donnée S (qu'elle soit endogène comme la bilirubine ou exogène comme le galactose ou certains colorants tels le rose bengale et la B S P), la clearance hépatique de la substance S se définit comme étant le volume virtuel de plasma que le foie est susceptible d'épurer complètement de cette substance dans l'unité de temps (en pratique on l'exprime en ml/mn). Telle est la définition de la clearance absolue, par opposition à la clearance relative ou fractionnelle de la substance S qui exprime le pourcentage du volume plasmatique total débarrassé de cette substance en une minute. Si C h_S est la clearance hépatique absolue de la substance S, KhS la clearance hépatique fractionnelle de la même substance S, et V le volume plasmatique total, on a la relation suivante :

Mr. R. Henri, 73 ans - Cirrhose hypertrophique micronodulaire avec thrombose néoplasique de la veine porte (Macroscopie)

Mr. R. Henri, 73 ans - Cirrhose alcoolique micronodulaire

Mr. R. Henri, 73 ans - Hépatome

Clichés réalisés grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur
Agrégé J. PAILLAS .

$$Kh_S = \frac{Ch_S}{V} \quad \text{ou encore} \quad Ch_S = Kh_S \times V$$

Si nous étudions de plus près l'analogie faite avec l'épuration rénale d'une substance dite X, on sait que la clearance rénale absolue d'une substance X s'exprime par la relation :

$$Cr_X = \frac{U \cdot D}{P}$$

U étant la concentration urinaire de la substance X

P sa concentration plasmatique

et D le débit urinaire.

Cette relation peut fort bien être utilisée pour le foie, à la condition que la substance S épurée soit bien éliminée dans la bile et que l'on puisse alors calculer le débit biliaire et la concentration biliaire de la substance; ceci pourrait se concevoir pour l'épuration plasmatique de la bilirubine ou de la B.S.P., substances qui après avoir été métabolisées dans l'hépatocyte, sont théoriquement excrétées en totalité dans la bile. Mais on voit les difficultés techniques que cela poserait et l'imprécision qui en résulterait.

Pour contourner ces difficultés on peut avoir recours à deux méthodes :

- la première méthode consiste à perfuser une substance S à un débit constant et connu, de telle sorte que la concentration plasmatique de la substance S finisse par se stabiliser à une valeur fixe. A ce moment précis la quantité de substance épurée du plasma est égale à la quantité perfusée pendant le même temps, et l'on peut écrire :

Quantité S perfusée = quantité S épurée = $Ch_S \cdot p$

Ch_S étant la clearance hépatique absolue de la substance S,

p = la concentration plasmatique de cette substance.

- la deuxième méthode est plus intéressante, car elle va nous permettre de calculer la clearance hépatique fractionnelle ou relative de la substance S, que nous avons appelée Kh_S.

Si l'on injecte une quantité connue de substance S (pas trop importante toutefois), dans le secteur plasmatique et d'une manière instantanée, on peut

suivre sa disparition du plasma par des prélèvements successifs, ou mieux encore, par un dosage continu de sa concentration plasmatique au moyen d'un auto-analyser. La décroissance de la concentration plasmatique de la substance S se fait selon une loi exponentielle répondant à l'équation :

$$p = p_o (e^{-kt})$$

où p est la concentration plasmatique au temps t,

p_o la concentration plasmatique théorique au temps t = o

k une constante,

et t la variable temps.

Grâce à un artifice mathématique on peut transformer cette courbe exponentielle peu maniable en une courbe linéaire représentant non plus la concentration plasmatique p de la substance S, mais le logarithme népérien de cette concentration, et l'on peut écrire :

$$\text{Log } p = - kt + \text{Log } p_o$$

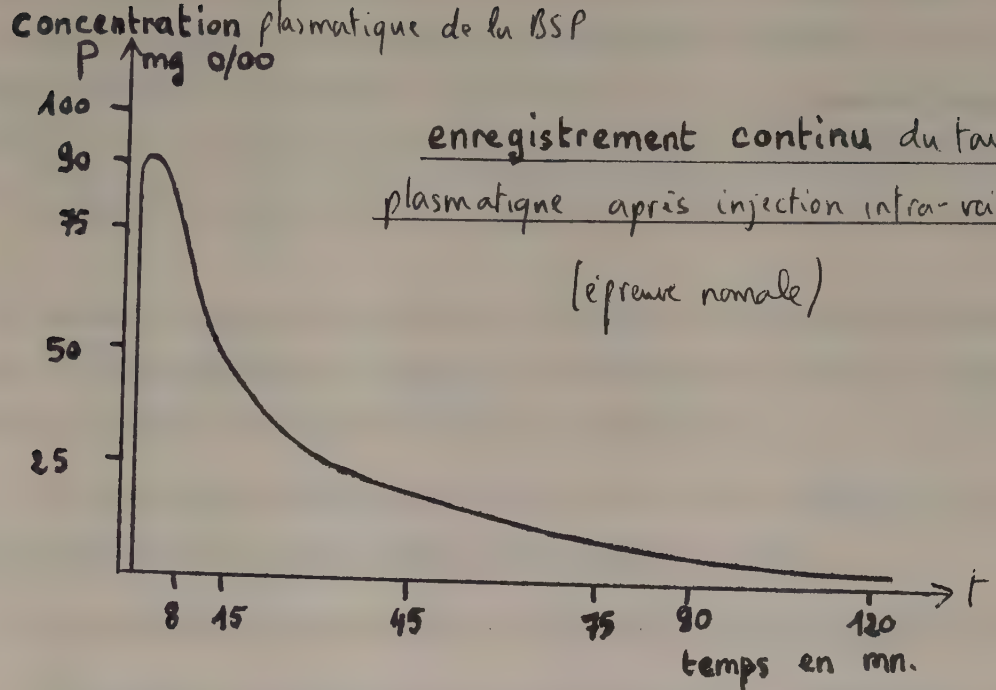
d'où $$k = \frac{\text{Log } p_o - \text{Log } p}{t}$$

Or k représente précisément la clearance hépatique fractionnelle de la substance S, et en pratique il suffira donc de déterminer deux points quelconques (p_1, t_1) et (p_2; t_2) pour pouvoir tracer cette courbe et déterminer sa pente. On aura alors :

$$Kh_S = \frac{\text{Log } p_1 - \text{Log } p_2}{t_2 - t_1}$$

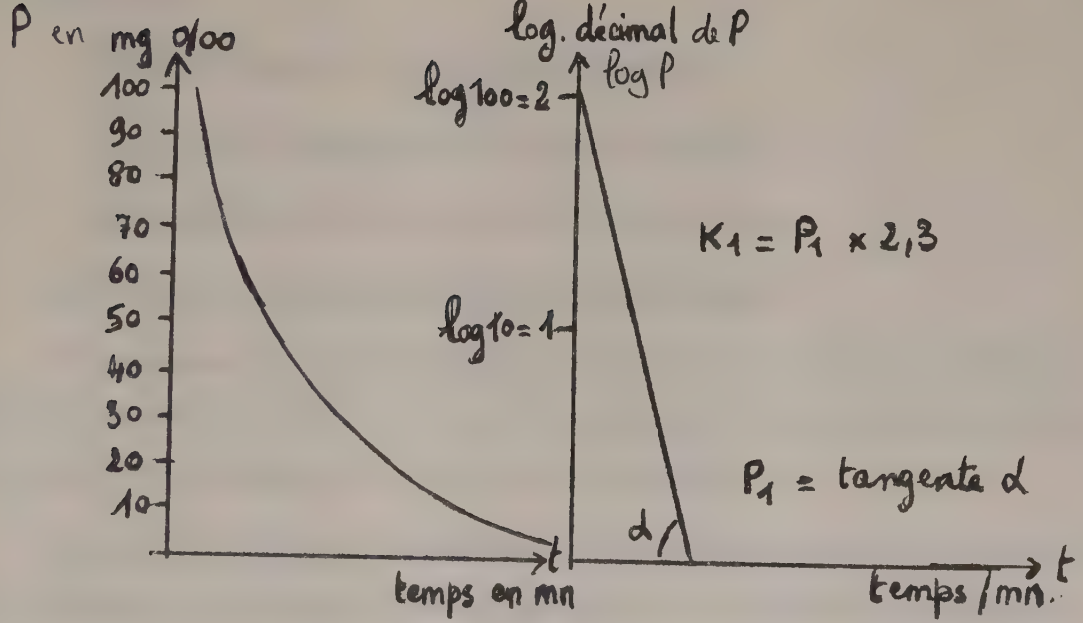
I.2 - Métabolisme de la B.S.P. (31, 43)

Sans vouloir entrer dans les détails du métabolisme de la B.S.P., il faut se souvenir que dès son injection dans le secteur plasmatique, la B.S.P. ou disulfonate sodique de la tétrabromosphénophtaléine va se fixer sur les protéines sériques (albumines 75 % et globulines 25 %). Cette B.S.P. liée aux protéines va être véhiculée par le plasma et captée par divers organes : le rein (normalement 2 %) qui est capable de la conjuguer et de l'éliminer dans les urines, les muscles (normalement 10 à 20 %) et le foie qui dans des con-



enregistrement continu du taux de BSP plasmatique après injection intra-veineuse unique

(épreuve normale)



Comparaison des courbes de décroissance de la BSP plasmatique

en coordonnés arithmétiques à gauche

et en coordonnés semi logarithmiques à droite

(d'après ALBOT)

ditions normales en fixe la majeure partie. Au niveau du foie, si l'on excepte les phénomènes de régurgitation, la B.S.P. captée par l'hépatocyte va être métabolisée et éliminée dans la bile où l'on retrouve trois métabolites de la B.S.P. : la B S P libre, ou composé I de BRAURER et KREBS ou fraction R. de CHARBONNIER; la cystéinyl et glutathionyl-B.S.P. quantitativement les plus importantes, encore appelées composés II et III de BRAURER et KREBS ou fractions L_1 et L_2 de CHARBONNIER (car lentes en chromatographie).

L'étude de ce métabolisme de la B S P n'a pas qu'un intérêt intellectuel, car en cas d'anomalie de la courbe de décroissance de la B S P plasmatique, l'interprétation correcte devra tenir compte notamment :

- des anomalies éventuelles du débit plasmatique hépatique (c'est le cas de toute hypertension portale quelle qu'en soit la cause),

- d'un excès de captation extra-hépatique (muscles et surtout rein)

- d'un défaut de captation hépatocytaire (trouble enzymatique congénital par exemple)

- d'une insuffisance d'excrétion biliaire,

- d'un reflux sanguin des dérivés conjugués,

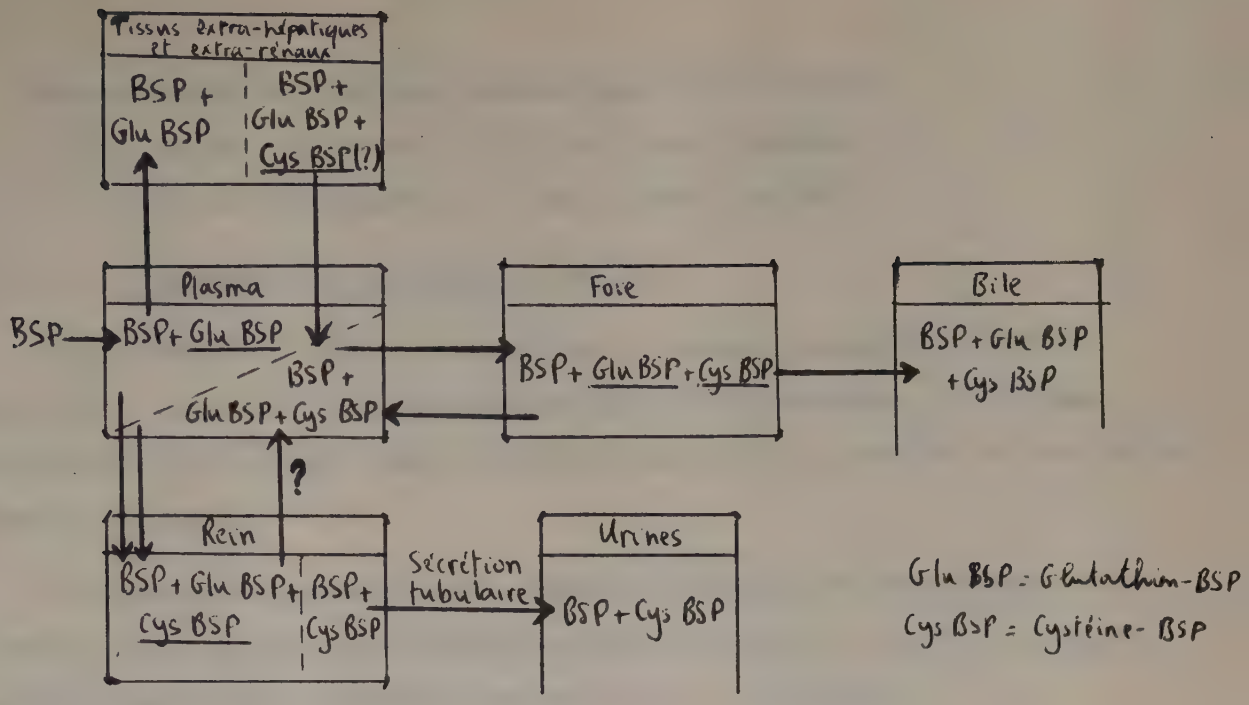
- d'une diffusion hors du secteur plasmatique.

I.3 - Les différentes épreuves utilisées en clinique :

L'épreuve à la B S P telle qu'elle avait été proposée en 1924 par ROSENTHAL et WHITE, a fait l'objet de multiples travaux qui en ont profondément modifié la technique et par suite la signification.

Quoi qu'il en soit, le principe général reste toujours le même et consiste à injecter une quantité déterminée de B S P inférieure ou égale à 5 mg, par kg, dans le secteur plasmatique pour en suivre la décroissance en fonction du temps.

I.3.1 - L'épreuve classique de ROSENTHAL (78) consiste à mesurer la quantité de B S P retenue dans le plasma à la 15e et à la 45e minute.



Représentation compartimentale du métabolisme de la BSP (On a souligné les métabolites dont les compartiments réalisent la conjugaison)

(d'après CHARBONNIER)

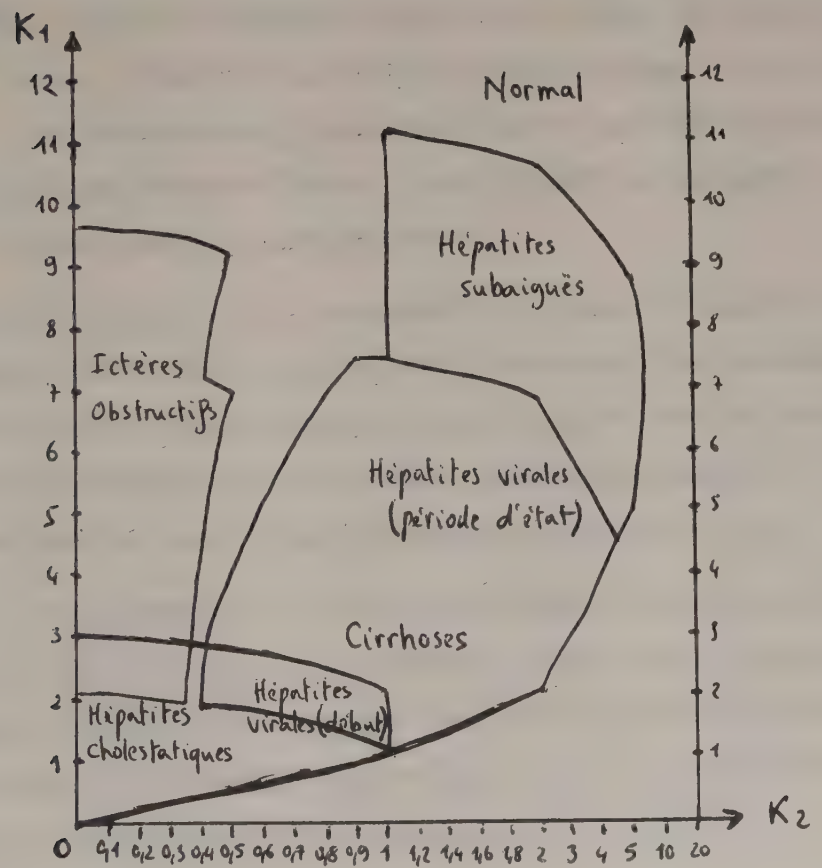


Diagramme corrélatif K_1-K_2 de J. TOULET avec ses zones de diagnostic

Normalement la rétention plasmatique de B S P est :

- à la 15e mn inférieure à 25 % de la dose injectée,
- à la 45e mn inférieure à 5 % de la dose injectée.

I.3.2 - Pour FAUVERT, CAROLI (23, 25)

Cette épreuve à la B S P doit obligatoirement consister en une détermination de la clearance fractionnelle de la B S P. Pour cela, on réalise des prélèvements successifs à des temps déterminés et on trace la courbe Log p en fonction du temps t.

Normalement tous les points obtenus s'alignent sur une même droite dont la pente définit la clearance hépatique fractionnelle de la BSP; les limites de normalité généralement admises sont celles de R. FAUVERT :

$$0,110 < Kh_{BSP} < 0,180$$

Lorsque l'ensemble des points obtenus ne s'alignent pas sur une même droite, mais se disposent selon deux droites P_1 et P_2 faisant entre elles un certain angle, l'épreuve est toujours pathologique, et pour CAROLI, plus la pente P_2 est horizontale, plus grande est la part du facteur obstructif dans ce trouble de l'excrétion biliaire. D'où l'intérêt de mesurer respectivement K_1 et K_2 comme nous le verrons plus loin.

1.3.3 - Enfin, tout en conservant le même protocole expérimental que celui utilisé pour la détermination de la clearance fractionnelle, TOULET et ses collaborateurs (84) ont imaginé, pour donner plus de précision à l'interprétation diagnostique que l'on pouvait tirer d'une épreuve à la B.S.P. pathologique, la mise au point d'un diagramme corrélatif K_1-K_2.

Chaque épreuve à la BSP pathologique, se trouve donc représentée par un point sur le diagramme corrélatif, point dont "la situation est fonction à la fois de la clearance K_1 (c'est-à-dire de la pente P_1) et de la clearance K_2 (c'est-à-dire de la pente P_2), la place de ce point corrélatif sur le diagramme est variable suivant les diagnostics" (ALBOT).

Plus . récente . encore, la proposition d'étudier simultanément l'élimination urinaire de la B S P, en la représentant également sur un diagramme corrélatif "quantité de BSP émise dans les urines des deux premières heures quantité totale de BSP urinaire éliminée en 24 heures".

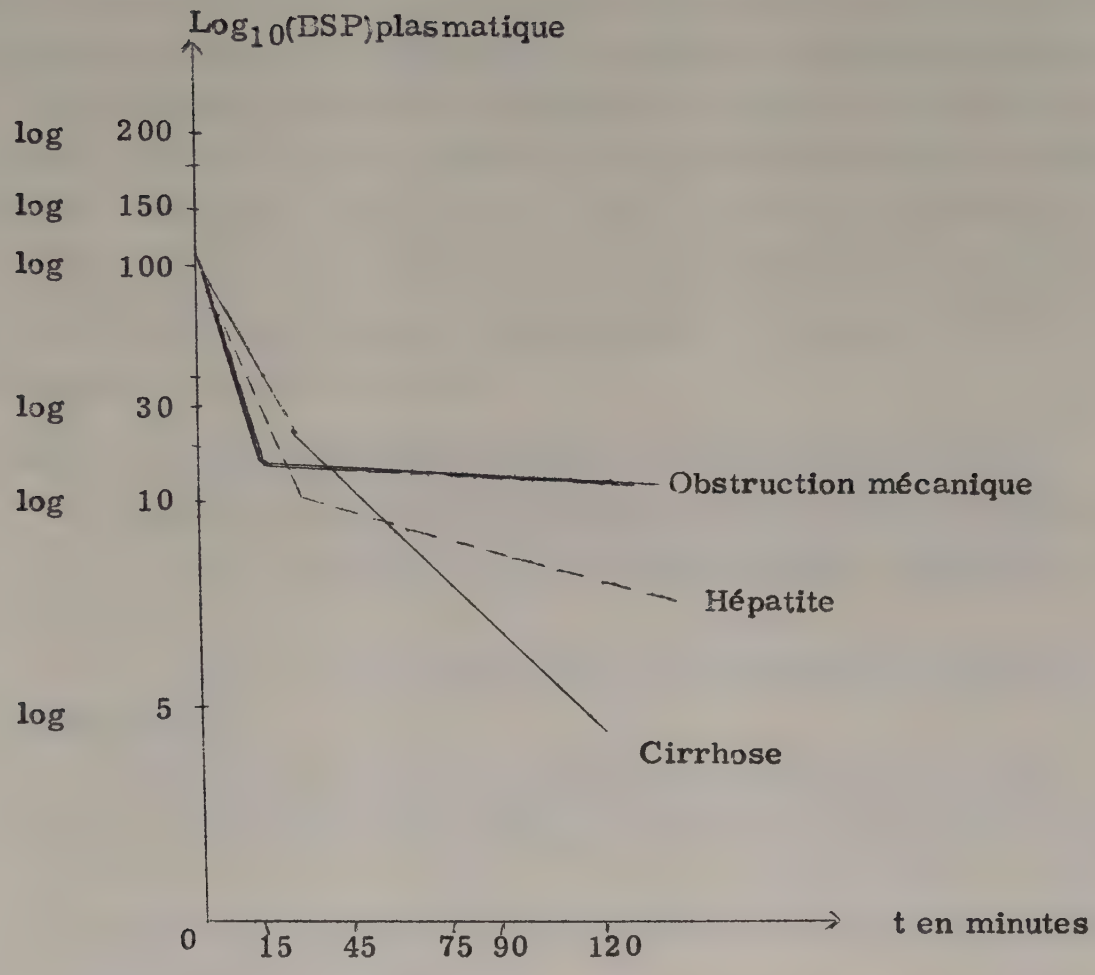
I.4 - Interprétation des résultats :

L'épreuve classique étudiant la rétention plasmatique de B S P à la 15e et 45e mn, permet seulement d'apprécier de façon grossière l'existence éventuelle d'altérations fonctionnelles hépatiques; mais elle ne possède pas de valeur quantitative réelle et ne fournit aucune indication d'orientation étiologique ou physiopathologique. En effet, en étant schématique, cette rétention plasmatique de la B S P va dépendre de la valeur fonctionnelle proprement dite du foie c'est-à-dire son efficacité à épurer d'une part, et de la valeur du débit sanguin hépatique d'autre part; mais on ne pourra par cette épreuve faire la part de l'un et l'autre facteur, en cas de rétention pathologique c'est-à-dire supérieure à 25 % à la 15e minute ou supérieure à 5 % à la 45e minute.

C'est dans ce but précisément que FAUVERT et BENHAMOU ont proposé la mesure simultanée d'une clearance kupfférienne (comme celle à l'or Au^{198}), la clearance de la B S P étant bien entendu une clearance parenchymateuse. Cette clearance kupfférienne dite encore granulopexique est extrêmement solide, peu sensible aux différents processus pathologiques qui lèsent le parenchyme noble, si bien qu'elle est presque exclusivement représentative de la valeur de la circulation hépatique (à condition bien entendu de s'en tenir en deçà des limites de saturation). Cette détermination combinée de la clearance de la B S P et de celle de l'or Au^{198} s'exprime sous la forme d'un rapport :

$$\frac{\text{Clearance de la B S P}}{\text{Clearance de l'Au } 198}$$ dont la valeur normale est $0,83 \pm 0,30$ (FAUVERT et BENHAMOU).

La valeur normale de la clearance fractionnelle de l'or Au^{198} étant $0,178 \pm 0,018$



Les diverses anomalies des pentes P_1 et P_2 en coordonnées semi-logarithmiques décimales (d'après ALBOT)

Comme le débit plasmatique hépatique est un facteur commun aux deux clearances, l'abaissement du rapport est proportionnel au degré de l'atteinte hépato-cellulaire proprement dite.

Toutefois, si la plupart des auteurs s'accordent actuellement pour dire que l'épreuve à la B S P ne saurait se concevoir autrement que sous forme d'une mesure de clearance, infiniment plus précise et plus riche d'enseignement, il n'en demeure pas moins que l'épreuve classique de ROSENTHAL est encore fréquemment pratiquée (c'est le cas dans notre observation), et à ce propos nous croyons bon, pour nuancer ce qui vient d'être dit plus haut, de rappeler l'étude faite par G. BARRAUD (10) et comparant les résultats obtenus avec le calcul de la clearance fractionnelle et la mesure de la rétention plasmatique aux 15e et 45e minutes :

A - Sur 37 cas de cirrhoses alcooliques contrôlées anatomiquement :

- 34 ont une clearance fractionnelle nettement anormale alors que :

. tous sauf un ont une rétention plasmatique supérieure à 30 % à la 15 mn,

. 25 sur les 34 ont une rétention plasmatique supérieure à 10 % à la 45e minute.

- 3 cas ont une clearance fractionnelle normale ou proche de la normale (0,102, 0,115, 0,123) et des chiffres de rétention plasmatique normaux.

B - Sur 18 cas de gros foies alcooliques (clarification cellulaire, stéatose fibrose à la biopsie) non cirrhotiques :

- dans la moitié des cas, clearance fractionnelle et chiffrés de rétention plasmatique aux 15e et 45e minutes sont normaux.

- pour l'autre moitié, les clearances fractionnelles varient de 0,050 à 0,110 alors que :

. toutes les rétentions plasmatiques à la 15e mn sont anormales, sauf une,

. à la 45e mn, 5 rétentions plasmatiques sur 9 sont normales.

L'auteur fait les mêmes constatations avec d'autres hépatopathies (hémochromatoses, cancers secondaires du foie etc...)

et G. BARRAUD de conclure que dans les hépatopathies, quelles qu'elles soient, il semble y avoir une bonne corrélation entre les clearances fractionnelles et les rétentions plasmatiques à la 15e mn, mais une mauvaise corrélation entre clearances fractionnelles et rétentions à la 45e mn. Il va sans dire que cette opinion très personnelle de G. BARRAUD, n'est pas partagée par bon nombre d'hépatologues.

Nous avons vu un peu plus haut que dans certains cas, pathologiques, la décroissance de la concentration plasmatique en B S P se faisait selon deux pentes distinctes, la première correspondant aux prélèvements précoces, et la seconde aux prélèvements tardifs au delà de la 30e ou 45e minute, on en a déduit que la première pente représentait plutôt la capacité de captation du foie, alors que la seconde serait plus représentative de la capacité d'excrétion, de sorte que des valeurs de K_2 supérieures à 0,0014 s'observeraient dans les hépatites ou les cirrhoses, tandis que des valeurs de K_2 inférieures à 0,0013 traduiraient une obstruction biliaire mécanique (ALBOT et TOULET). En réalité, cette distinction pratique en soi, n'est pas aussi catégorique, et l'on ne peut s'empêcher de penser que les anomalies d'excrétion biliaires doivent nécessairement influer sur les phénomènes de captation et de saturation; il est probable que la pente P_1 soit soumise de façon constante à l'influence de la pente P_2.

Enfin, à propos du diagramme corrélatif $K_1 - K_2$ imaginé par TOULET, il faut insister non seulement sur son énorme valeur quant aux possibilités de faire un diagnostic étiologique relativement précis, mais aussi sur le fait que sur un même diagramme, par des épreuves à la B S P, successives, on peut suivre et donc dans une certaine mesure prévoir l'évolution d'une affection hépatique quelconque vers la cholostase ou vers la guérison par exemple.

I.5 - Application à la cirrhose alcoolique et au cancer primitif :

Est-ce la peine de rappeler l'immense intérêt de l'épreuve à la B S P dans le diagnostic de la cirrhose alcoolique. Au stade initial de cirrhose compensée, alors que les lésions histologiques sont déjà présentes, mais que la seule clinique n'est pas encore à même de percevoir les perturbations physio-pathologiques si évidentes en cas de poussée décompensatrice, l'épreuve à la B SP a une place de choix parmi toutes les explorations fonctionnelles hépatiques, puisqu'elle serait la plus précocement perturbée. Au stade de décompensation, les perturbations biologiques sont généralement caractéristiques, mais il faut rappeler qu'il n'existe pas de parallélisme absolu entre la symptomatologie et l'état de gravité clinique d'une part et la sévérité des perturbations fonctionnelles d'autre part.

Il faut rappeler également avec J. P. BENHAMOU que dans 5 % des cirrhoses alcooliques non décompensées, l'épreuve à la B S P est normale, alors qu'en cas de cirrhose ascitique, elle est pratiquement toujours fortement perturbée.

Enfin l'épreuve à la B S P a tout de même une certaine valeur pronostique dans la cirrhose alcoolique, et une clearance très abaissée est généralement très péjorative.

Quant à l'allure générale de la courbe de décroissance de la concentration plasmatique de la B S P, ce qui est caractéristique de la cirrhose (qu'elle soit éthylique ou non) c'est la faible angulation faite par les pentes P_1 et P_2 l'une sur l'autre, en effet tout se passe comme "s'il existait un ensemble de conditions qui permettent après une fixation difficile, une excrétion relativement facile" (G. FERRY).

Dans le cancer primitif du foie, l'épreuve à la B S P comme les autres épreuves fonctionnelles, dépend essentiellement de l'existence ou non d'une cirrhose associée. De sorte qu'elle n'apporte pas d'élément distinctif notable par rapport aux anomalies que l'on rencontre dans la cirrhose et que nous venons de décrire. De plus, elle va bien entendu dépendre du mode de développement du cancer (envahissement portal, compression de la voie

biliaire extra hépatique etc...) Retenons qu'elle est quasi-constamment perturbée, avec une clearance fractionnelle très abaissée.

2 - Rappel des données actuelles sur la ponction-biopsie du foie :

2.1 - Historique et technique :

Depuis son introduction en 1939, par BARON aux U S A et IVERSEN et ROHOLM au Danemark, la ponction-biopsie du foie a pris un essor considérable, au point d'être devenue actuellement une exploration presque routinière en hépatologie.

Nous n'insisterons pas sur sa technique et nous nous contenterons de rappeler qu'il existe deux grands types d'aiguilles selon que la biopsie se fait par aspiration ou par excision(la biopsie au bistouri, même en per-opératoire, devant être proscrite). Que la voie d'abord soit abdominale ou thoracique, il faut souligner l'intérêt qu'il y a à faire précéder, ou encore mieux accompagner la biopsie d'une laparoscopie. Lorsque la technique est bonne, l'indication correctement posée, les contre indications respectées (tendance hémorragique, infection intrahépatique, suspicion de kyste hydatique, présences d'ectasies biliaires sont des contre-indications impératives alors que l'existence d'une cholostase, d'un foie cardiaque, d'une ascite, d'une hypertension artérielle élevée, d'une anémie sont des contre indications relatives qu'il importe de peser en fonction du contexte), les accidents sont alors assez rares; le taux de mortalité globale est de 0,17 % dans l'étude publiée par ZAMCHECK & KLAUSENSTOCH en 1953 et portant sur 20 000 biopsies; le risque majeur est évidemment le risque hémorragique qui justifie une étude préalable complète de la crase sanguine, les autres accidents tels la péritonite biliaire, la fistule bilio-veineuse, la péritonite infectieuse par ponction d'abcès, l'ensemencement péritonéal par un kyste hydatique sont beaucoup plus rares.

2.2 - Orientation donnée par le seul aspect macroscopique du fragment biopsique :

Avant d'être fixé, le fragment biopsié sera observé à l'oeil nu ou à la loupe, car tout en se gardant bien d'en tirer des conclusions trop hatives,

cet aspect macroscopique est parfois évocateur. Alors que le foie normal donne un cylindre unique, homogène, lisse, de couleur marron foncé, opaque à la transillumination, le foie cirrhotique donne un cylindre souvent fragmenté, avec des zones ou le calibre se rétrécit (bandes de sclérose); dans la stéatose le foie est mou, clair, homogène, légèrement transilluminé; en cas d'obstruction biliaire, il est hétérogène, effrité, jaune pâle avec des taches verdâtres; dans le foie cardiaque le cylindre est mou, rouge sombre, en cas d'hémochromatose, il est brique sombre;en bariolé; il tire sur le noir dans la maladie de Dublin-Johnson; il a un aspect de liège dans la maladie amyloïde.

A noter que la transillumination, si elle est pratiquée immédiatement, est une excellente méthode pour voir à l'oeil nu les follicules tuberculeux vrais ou pseudo-tuberculeux de Boeck.

2.3 - Les lésions histologiques élémentaires et les syndromes histobiologiques:

Plutôt que d'entreprendre la description pure et simple des aspects histologiques rencontrés dans les différentes affections hépatiques, ce qui serait fastidieux et nécessairement imparfait en raison de la grande diversité d'aspects histologiques que peut présenter une même maladie, nous nous proposons d'étudier les principaux types lésionnels élémentaires que l'on peut rencontrer au niveau du foie et de mentionner pour chaque type de lésion histologique, les perturbations fonctionnelles qui lui sont liées. C'est à partir de cette démarche bidimensionnelle, qu'a pris naissance peu à peu la notion de syndrome histobiologiques.

Il convient de noter tout de suite, qu'une telle corrélation entre les perturbations fonctionnelles et les lésions anatomiques ne peut se concevoir que si ces lésions histologiques élémentaires sont rigoureusement diffuses. Enfin, il serait vain de vouloir faire coïncider exactement les différents syndromes histobiologiques que nous allons décrire avec les différentes classifications nosologiques que l'on rencontre en clinique; un même tableau clinique pouvant être l'expression de syndromes histobiologiques nettement différents.

La classification que nous utiliserons, est empruntée à ALBOT et coll.

2.3.1 - Le syndrome d'hépatite parenchymateuse diffuse :

Histologiquement, la lésion essentielle est une clarification généralisée des hépatocytes, plus volumineux que normalement, écrasant les sinusoïdes dont la lumière devient virtuelle. Cette clarification cellulaire est un aspect réactionnel réversible dû à la turgescence des mitochondries et des sacs ergastoplasmiques associée à une raréfaction des ribosomes; lorsque les lésions sont sévères, les hépatocytes revêtent un aspect dit "ballonnisé". Tel est l'aspect de l'hépatopathie parenchymateuse diffuse à cellules clarifiées. Sur cette lésion essentielle,peut se greffer une surcharge stéatosique d'importance variable, et l'on parle alors d'hépatite parenchymateuse diffuse stéatosique. Enfin, parfois peuvent se surajouter quelques lésions cellulaires dégénératives que nous verrons dans le syndrome histobiologique suivant .

Biologiquement, ce syndrome d'hépatite parenchymateuse diffuse s'explore essentiellement par les épreuves dites de traversée hépatique (diurèse provoquée, galactosurie provoquée et hippuricurie provoquée), et l'on constate alors : une opsiurie, une oligurie, une augmentation de la galactosurie et une baisse de l'hippuricurie par rapport au sujet normal.

D'autres anomalies fonctionnelles hépatiques peuvent être rencontrées mais elles ne sont pas caractéristiques de ce syndrome.

2.3.2 - Le syndrome de Cytolyse :

Dans ce syndrome, la clarification cellulaire généralisée qui reste la lésion de fond, se complique d'une nécrose hépatocytaire avec passage dans le sang de certains produits de désintégration.

Histologiquement, les lésions cytolytiques peuvent être parcellaires et éparses dans le lobule ou être franchement massives avec un maximum d'intensité au centre du lobule : c'est la nécrose centrolobulaire.

Cette dégénérescence nécrotique des hépatocytes revêt des aspects divers qui sont décrits sous les termes d'homogénéisation, de dégénérescence atrophique homogène, de pycnose nucléaire, de dégénérescence acidophile, de corps de Councilman, et corps de Mallory.

Biologiquement, l'éclatement des cellules hépatiques se traduit par l'élévation du fer sérique et de diverses enzymes (transaminases oxaloacétiques et glutamo-pyruvique, ornithine-carbamyl-transférase, lactico-deshydrogénase sont les plus usuelles).

2.3.3. - Le syndrome d'insuffisance métabolique hépatocytaire :

Aux signes de cytolyse précédents, peuvent s'associer des signes d'insuffisance métabolique hépatocytaire, traduisant une insuffisance de synthèse hépatocytaire. Histologiquement, les lésions peuvent aller de la clarification généralisée à la nécrobiose des hépatocytes.

Biologiquement, le test le plus sensible est le dosage des différentes estérases synthétisées par le foie (aryl-estérases, pseudo-cholinestérases) dont le taux serait précocement abaissé, même pour des lésions bénignes. Les autres dosages plus couramment pratiqués (protides totaux, sérum-albumine, cholestérol estérifié, fibrinogène, complexe prothrombique) ne seraient perturbés qu'en cas d'insuffisance métabolique hépatique déjà sévère.

2.3.4. - Le syndrome d'hépatite mésenchymateuse :

Contrairement aux trois syndromes précédents où les lésions intéressaient le parenchyme hépatique proprement dit, dans ce syndrome, les lésions comportent une infiltration cellulaire au niveau des espaces portes, une hypertrophie des cellules de Kupffer, et une accentuation de la trame de réticuline, qui dans les formes subaigues et chroniques va se développer sous forme de fibrose périportale, puis de sclérose en bande qui vient remplacer les plages de nécrose hépatocytaire. Le processus cirrhotique est caractérisé par l'association de cette sclérose et d'une régénération anormale des hépatocytes se développant d'une manière anarchique sous l'aspect de nodules hyperplasiques.

Biologiquement, le syndrome d'hépatite mésenchymateuse se caractérise par une augmentation des globulines sériques; ainsi le rapport Albumine / Globulines normalement supérieur à 1 va s'inverser et être inférieur à 1.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse permettent une étude plus fine de ces diverses fractions globuliniques; l'augmentation élective des gamma-globulines est la perturbation la plus constante et la plus évocatrice.

2.3.5. - Le syndrome de Cholestase :

Les lésions obstructives majeures des voies biliaires (extra ou intra-hépatiques) se traduisent histologiquement par la présence de thrombi biliaires prédominant au niveau centro-lobulaire, par la dilatation des canaux biliaires et l'apparition de néocanalicules au niveau des espaces portes.

Du point de vue biologique, c'est le syndrome de cholostase qui s'exprime par une augmentation de la cholestérolémie et de la lipémie totale, l'augmentation des phosphatases alcalines sériques et l'augmentation de la 5-Nucléotidase qui serait beaucoup plus spécifique de l'origine hépatobiliaire d'une hyperphosphatasémie (celle-ci pouvant s'observer, on s'en souvient, dans quantités d'affections cardiaques, rénales et osseuses notamment). La leucine-amino peptidase (taux sérique normal inférieur à 40 mU internationales) et la gamma-glutamyl-transpeptidase (taux sérique normal inférieur à 15 mU internationales) seraient également très spécifiques et ne se rencontreraient qu'au cours des rétentions mécaniques. Inutile d'insister enfin, sur l'élévation de la bilirubinémie et sur l'aspect caractéristique de l'épreuve à la BSP avec sa pente P2 presque horizontale, pathognomonique.

2.4 - Les lésions histologiques dans la cirrhose alcoolique :

2.4.1 - Description des lésions histologiques de la cirrhose alcoolique constituée :

Pendant longtemps, le terme de cirrhose a désigné tout un ensemble de symptômes divers avec des lésions anatomo-pathologiques du foie très polymorphes. L'ambiguité a définir la cirrhose allait de pair avec la multiplicité des classifications proposées : étiologiques, pathogéniques, cliniques, évolutives etc....

En fait, si l'étiologie de la cirrhose intervient pour en moduler l'expression clinique et évolutive, il reste un dénominateur commun histologique :

la sclérose diffuse; le terme de cirrhose est donc synonyme de sclérose et il serait plus juste, si l'on veut rester rigoureux, d'utiliser la dénomination de "cirrhose hépatique".

L'élaboration de critères anatomo-pathologiques précis pour définir la cirrhose hépatique s'est donc faite lentement, et le congrès de La Havane en 1956, marque assurément une étape capitale dans l'évolution des idées sur la cirrhose du foie. En effet, depuis 1956,(77), la cirrhose du foie ne saurait plus être définie comme une maladie, mais dorénavant, comme un état anatomo-pathologique comportant 5 points :

1 - toutes les parties du foie sont impliquées,

2 - la nécrose cellulaire est présente à un stade quelconque de l'évolution,

3 - présence de nodules parenchymateux de régénération,

4 - fibrose diffuse,

5 - désorganisation de l'architecture lobulaire.

Le diagnostic histologique de cirrhose repose donc sur la constatation d'un bouleversement architectural du foie et de nodules hyperplasiques de régénération présents sur toute la surface examinée. La constatation d'une fibrose même extensive, n'est pas significative de cirrhose. Les signes d'hépatite parenchymateuse (qu'il s'agisse de clarification cellulaire généralisée, voire de cytolyse), les phénomènes inflammatoires (hyperplasie kupfférienne, infiltrats lympho-plasmocytaires péri portaux), les anomalies vasculaires, la prolifération de néo-canalicules biliaires, et la stéatose sont des caractères évocateurs mais contingents, car ils dépendent du mode évolutif et de l'étiologie de la cirrhose.

Il est à noter que les lésions histologiques de la cirrhose alcoolique constituée se retrouvent dans les cirrhoses ayant une autre étiologie, et qu'ils n'ont pas d'aspect caractéristique absolu qui permette d'en faire la distinction. Mais revoyons plus en détail les différents éléments histologiques précédemment cités :

Il existe avant tout un bouleversement de l'architecture lobulaire normale; on observe dans les cas typiques des amas cellulaires plus ou moins arrondis, totalement entourés d'une bande fibreuse ; ce sont les nodules de régénération. Les repères normaux ne sont plus retrouvés : la veine sus-hépatique n'est plus au centre du nodule, mais on peut la retrouver dans la fibrose péri nodulaire, en situation excentrique; les espaces portes ont perdu leur disposition régulière. La taille des nodules est variable, inférieure (cirrhose micronodulaire) égale ou supérieure (cirrhose macronodulaire) à celle des lobules normaux, mais sont généralement égaux entre eux. Les nodules peuvent revêtir un aspect indifférencié en ce sens qu'on ne retrouve pas les axes sus-hépatiques et portaux qui étaient la base structurale indispensable au fonctionnement du lobule normal, ou bien un aspect différencié dans lequel la présence de petites veines sus-hépatiques excentrées et de quelques espaces portes réalise une tentative de relobulisation. On comprend que dans ce dernier cas, le diagnostic histologique de cirrhose puisse être particulièrement difficile. Il faut noter aussi la disparition de l'orientation radiaire des travées cellulaires, et lorsque celles-ci persistent elles sont épaisses, comportant au moins deux cellules de régénération situées côte à côte, et séparent des sinusoïdes capillarisés.

Le tissu fibreux peut revêtir une disposition variable, mais l'aspect le plus commun de la cirrhose alcoolique est une fibrose de type septal, unissant les espaces portes les uns aux autres, d'où la disposition annulaire (qui peut être incomplète); cette disposition de la fibrose dans la cirrhose alcoolique permet une certaine distinction avec les cirrhoses post-nécrotiques où elle est plus irrégulière, sans systématisation, faite de placards et de bandes cicatricielles, et parfois dite morcelante; mais encore une fois, tout ceci n'a rien d'absolu. Au niveau des zones de fibrose, la réaction cellulaire inflammatoire est variable, faite d'infiltrats lympho-plasmocytaires et à polynucléaires; la présence de néo-canalicules biliaires est fréquente mais non spécifique. Enfin, il existe une hypertrophie et une hyperplasie des cellules de Kuppfer.

Si le parenchyme est typiquement bouleversé, constitué de lames cellulaires épaisses, irrégulières, désorientées, témoignant d'une régénération active, avec des cellules de régénération plus petites, multinucléées et à cytoplasme basophile, on ne saurait trop rappeler que dans certains cas et particulièrement lorsqu'il s'agit de cirrhoses fixées, l'apparence histologique de ce parenchyme cirrhotique peut en tous points simuler un parenchyme normal. De plus, les signes de souffrance cellulaire, s'il y en a, tels que la clarification généralisée, la ballonisation, la pycnose ou vacuolisation du noyau, sont communs à tous les processus comportant une hépatite parenchymateuse diffuse, même la stéatose si fréquente dans les hépatopathies alcooliques n'a rien de spécifique; les corps hyalins de MALLORY peuvent se voir dans d'autres étiologies que l'alcoolisme.

Nous avons déjà mentionné les bouleversements de la vascularisation dans les nodules cirrhotiques, avec endothélialisation des fentes sinusoïdales; on sait d'ailleurs que dans ce type de lésion le territoire de l'artère hépatique est anormalement hypertrophié aux dépens de celui de la veine porte.

Accessoirement, il faut signaler dans la cirrhose alcoolique, la possibilité d'une surcharge ferrique au niveau des hépatocytes; comme c'est le cas dans la plupart des maladies prolongées du foie. Cependant, si la réalité de l'hémochromatose secondaire survenant chez les alcooliques est actuellement admise, sa distinction histologique d'avec l'hémochromatose primitive en est délicate.

Tels sont les principaux éléments histologiques permettant le diagnostic de cirrhose alcoolique ; les données histochimiques et microscopiques électroniques sont encore récentes et d'un usage trop exceptionnel pour qu'on les mentionne.

2.4.2. - Quelques remarques complémentaires :

La description que nous venons de faire est une description caractéristique, presque théorique, de la cirrhose alcoolique constituée, mais il

faut garder à l'esprit que nous sommes en présence d'une maladie évolutive aussi bien cliniquement, biologiquement, qu'histologiquement.

Ainsi pour H.P. HIMSWORTH, la cirrhose alcoolique était toujours secondaire à une stéatose et caractérisée par une fibrose hépatique diffuse sans nécrose cellulaire, et une évolution torpide et progressive. Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour dire que dans l'évolution cirrhogène, le facteur important est le syndrome d'hépatite diffuse cytolytique, que celle-ci soit masquée ou non par la stéatose. LEEVY (56) pour sa part, observait quatre phases qu'il pensait successives : stéatose, stéatonécrose, fibrose (cirrhose débutante), et cirrhose grave.

La stéatose ne serait donc qu'une surcharge, certes fréquente dans les hépatopathies alcooliques, mais toujours contingente quant à l'évolution cirrhogène. La preuve en est qu'en cas de poussée évolutive, et si l'on a la possibilité de faire des ponctions biopsiques successives dans le temps, on constate une disparition de la stéatose, tandis que l'infiltrat inflammatoire augmente autour des corps de MALLORY et qu'apparaissent des formations néoductulaires et septales. Le seul sevrage, associé ou non à un régime lipotrope (méthionine, choline...), suffit d'ailleurs, à faire régresser la surcharge stéatosique en quelques dizaines de jours. La stéatose pourrait même régresser malgré la poursuite de l'intoxication éthylique.

Pour ERENOGLU et coll. (38), l'administration d'alcool à des sujets sains ou cirrhotiques n'entraîne de surcharge stéatosique que si l'éthanol est associé à un régime normal ou hypo-protidique. Par contre, les lésions de nécrose cellulaire ne régressent qu'avec l'arrêt de l'intoxication ou avec des suppléments considérables de régime vitamino-protéique (76).

BECKER (11) a d'ailleurs confirmé l'action sclérogène de l'éthanol en montrant que celui-ci augmentait significativement l'incorporation de sulfate marqué S^{35} dans la synthèse mucopolysaccharidique; lorsque la fibrose est en voie de formation, il y a augmentation de l'activité de la peptide-amino-hydroxylase, prolifération des cellules ductulaires et du collagène, traduite

par l'augmentation parallèle des taux de DNA et d'hydroxyproline. La régression de la sclérose à l'arrêt de l'intoxication se fait grâce à l'action d'enzymes qui libèrent le chondroïtine-sulfate et entraînent la perte de stabilité du collagène. Le passage à l'irréversibilité de la sclérose se traduirait donc par : la perte de parallélisme entre les variations des taux de DNA et d'hydroxyproline, la chute d'activité de la mucopolysaccharidase, l'augmentation du pourcentage de chondroïtine-sulfate résistant à l'action de la mucopolysaccharidase; enfin le collagène "labile" de l'hépatite alcoolique et celui plus "fixé" de la cirrhose constituée se différencieraient également par leur taux respectif de chlorure de sodium extractible (GALAMBOS)(44). Ainsi pourrait-on prévoir, grâce à l'étude histochimique des fragments biopsiques, à quel stade en est la cirrhogènèse, et quelles sont les chances de restitutio ad integrum.

Un autre point sur lequel J. CAROLI, B. CHEVREL et coll. ont particulièrement insisté à trait à l'importance pratique du volume du foie et surtout de la taille des nodules de régénération; tout se passerait comme si le volume du foie et le volume nodulaire étaient en rapport avec la quantité de parenchyme hépatique encore fonctionnel, et par conséquent, les formes hypertrophiques macronodulaires auraient un bien meilleur pronostic que les formes atrophiques micronodulaires ou lisses; en cas de cirrhose hypertrophique la cause de la mort serait plus souvent une hémorragie digestive, alors que dans les formes atrophiques l'issue fatale serait plutôt en rapport avec une insuffisance hépato-cellulaire et un stade irréversible d'ascite ou d'insuffisance rénale.

Enfin, il faut encore insister sur les limites de la ponction biopsie pour faire le diagnostic de cirrhose alcoolique. En effet, du fait de l'exiguité du morceau prélevé, et a fortiori si les lésions ne sont pas absolument diffuses, l'aiguille peut très bien ne ramener que du tissu sain. Sans revenir sur les difficultés d'intertrétation des lésions histologiques susceptibles d'être observées, il faut se souvenir par exemple que la ponction à l'aveugle d'un nodule de régénération peut en imposer pour du foie normal. CACHERA et DARNIS (19), montrent dans une étude de 13 cirrhoses alcooliques biopsiées au moment même de la première poussée de décompensation oedémato-

ascitique, qu'il en est deux qui ne présentent qu'une simple ébauche de sclérose réduite à l'existence d'un "épaississement léger de la trame avec un fin réseau de collagène", et les auteurs d'écrire : "Ces observations imposent cette notion nouvelle et imprévue : une cirrhose clinique peut exister sans avoir pour base anatomique l'aspect connu comme caractérisant la cirrhose histologique".

C'est dire aussi, avec GIRARD et PLAUCHU (45) "qu'une ponction biopsie du foie négative n'a pas la valeur absolue de celle qui ramène un foie pathologique". pour COLTORTI (32), la ponction biopsie est mise en échec dans 20 % des cas. On ne saurait donc suffisamment souligner l'intérêt d'associer aux données histologiques, celles fournies par l'examen macroscopique, qu'il soit laparoscopique ou chirurgical.

2.4.3 - Les hépatopathies alcooliques subaiguës :

Notre étude histologique de la cirrhose alcoolique nous a amenés à ne pas perdre de vue qu'il s'agissait d'un état histobiologique évolutif, et par conséquent, il nous faut bien dire un mot des états pré-cirrhotiques.

Certains auteurs opposent aux cirrhoses nodulaires classiques ou cirrhoses vraies, tout un groupe d'hépatopathies alcooliques souvent désignées par le vocable d'hépatites alcooliques subaiguës. Il faut bien reconnaître que nous avons affaire ici à un imbroglio de classifications et de dénominations toutes différentes, pratiquement jamais superposables; c'est ainsi par exemple que BAZY parle d'hypertrophie jaune aiguë, HUTINEL de cirrhose avec stéatose, SABOURIN de cirrhose graisseuse hypertrophique, HALL de cirrhose progressive, POPPER et bon nombre d'américains de cirrhose floride, PHILLIPS et DAVIDSON d'insuffisance hépatique aiguë chez les alcooliques, LANCEREAUX de cirrhose hypertrophique diffuse,CAROLI et HECHT d'hépatite maligne subaiguë, et EDMUNSON de nécrose hyaline sclérosante, pour ne citer que les principales.

Comme il nous faut bien choisir, nous adopterons ici la classification proposée par ALBOT, qui a le mérite de tenir compte aussi bien des

données histologiques que biologiques, et permet d'établir ainsi une certaine ébauche de filiation entre les différentes formes histobiologiques décrites.

2.4.3.1 - Les hépatites alcooliques subaiguës proprement dites :

Elles se traduisent sur le plan biologique par les signes d'hépatite parenchymateuse diffuse, qui sont généralement nets :

Les épreuves de traversée sont franchement perturbées avec oligurie, opsiurie, galactosurie élevée et hippucurie basse.

L'épreuve à la B S P peut être normale ou montrer une pente P un peu plus oblique que normalement, mais il n'y a pas de pente P_2; sur le diagramme corrélatif de Toulet le point $K_1 - K_2$ se projette dans la zone des hépatites subaigues, très près de la zone de normalité. Par contre, il n'existe aucun signe biologique de cytolyse, d'insuffisance métabolique hépatocytaire, d'hépatite mésenchymateuse et de cholostase.

Sur ces seules données biologiques, on peut donc exclure la cirrhose et diagnostiquer l'hépatite subaiguë, ce que confirme la ponction biopsie et l'histologie. On observe des lésions de clarification cellulaire généralisée avec parfois des cellules ballonnisées; les cellules de régénération, petites, basophiles sont peu nombreuses; il n'y a ni sclérose (même au niveau de l'espace porte) ni hyperplasie nodulaire : donc pas de processus cirrhotique même ébauché. La proportion des cellules stéatosiques de part et d'autre de 25 %, permet de distinguer parmi ce groupe, les hépatites alcooliques subaiguës à cellules clarifiées et les hépatites alcooliques subaigues stéatosiques.

2.4.3.2. - Les cirrhoses alcooliques latentes :

L'exploration fonctionnelle hépatique est ici typique de la cirrhose. Si les signes de cytolyse et d'insuffisance métabolique sont absents, certains signes permettent de deviner qu'il s'agit déjà de lésions beaucoup plus sévères. Outre le syndrome d'hépatite parenchymateuse rencontré précédemment, la B S P montre des anomalies plus accentuées et évocatrices :

La pente P_1 très oblique, se continue par une pente P_2 encore plus oblique, le point $K_1 - K_2$ se projette dans la zone des cirrhoses. Le syndrome d'hépatite mésenchymateuse est présent avec des perturbations importantes du Red-Colloïdal test et de la réaction de CLOSS (ou R A C) une très forte hypergammaglobulinémie, alors que les tests inflammatoires sont quasi-normaux.

La ponction biopsie du foie ramène un fragment dans lequel le bouleversement architectural est typique d'une cirrhose déjà évidente avec sclérose annulaire enserrant les nodules hyperplasiques de régénération.

2.4.3.3 - Les hépatites alcooliques cirrhogènes :

Le bilan biologique est intermédiaire à ceux des deux catégories précédentes. Les épreuves de traversée sont nettement perturbées et l'épreuve à la B S P montre bien une altération avec deux pentes P_1 et P_2, un point $K_1 - K_2$ dans la zone des hépatites subaiguës au dessus de la zone des cirrhoses. Le syndrome d'hépatite mésenchymateuse existe aussi, ce qui élimine l'hépatite alcoolique subaiguë. Les syndromes de cytolyse et d'insuffisance métabolique sont absents.

On peut sur cette formule biologique deviner que le processus cirrhotique est déjà présent, mais ici, l'histologie est particulièrement utile pour préciser ce diagnostic. Outre la clarification cellulaire généralisée, il existe des bandes de sclérose qui partent des espaces portes, mais ne revêtent pas encore de disposition annulaire; par endroits, on peut observer un début d'hyperplasie nodulaire.

La distinction que nous venons d'établir entre ces trois grandes catégories d'états pré cirrhotiques (en ce sens que le foie y est encore lisse, et que la clinique ne note pas encore le cortège de signes évocateurs) n'est pas sans importance. Alors que ces trois formes se présentent cliniquement d'une manière assez uniforme, avec une hépatomégalie lisse sans retentissement général survenant sur un terrain éthylique chronique, leurs lésions histobiologiques indiquent que leur évolution et leur pronostic peuvent être fort différents. Si le malade atteint d'hépatite alcoolique subaiguë peut évoluer

vers la cirrhose en poursuivant son intoxication, il est possible aussi, même sans sevrage, qu'il reste longtemps à ce stade. Par contre, en cas d'hépatite alcoolique cirrhogène ou de cirrhose alcoolique latente, le processus cirrhotique est déjà amorcé, et risque de se perpétuer, malgré le sevrage à l'occasion d'agressions intercurrentes diverses. On retrouve ici une notion bien connue concernant l'inégalité de chances que présentent les alcooliques quant à la probabilité de développer une cirrhose, inégalité probablement en rapport avec la multiplicité des facteurs favorisants qui entrent simultanément en jeu.

2.5 - Anatomo-pathologie du cancer primitif du foie chez l'adulte :

La première classification anatomo-pathologique des tumeurs primitives du foie a été faite en 1888 par HANOT et GILBERT. Mais ce n'est guère que depuis une quinzaine d'années que l'on voit paraître dans la littérature française des publications portant sur un nombre suffisant de cas.

2.5.1 - Nous ne ferons que rappeler quelques données macroscopiques empruntées à PAYET : celui-ci propose :

1 - Les gros foies tumoraux, parmi lesquels on distingue :

- les tumeurs massives à masse tumorale unique, dont les contours polycycliques paraissent résulter de la confluence de plusieurs foyers nodulaires élémentaires, elles représenteraient 10 % des cas.

- les formes à foyers multiples, constitués de nodules grossièrement sphériques, à limites nettes, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre, et généralement polychromes, ce sont les plus fréquents (70 à 80 % des cas).

2 - Les petits foies tumoraux (10 à 20 % des cas) pesant de 850 à 1500 grammes, sont parsemés de multiples foyers jaunes dont la taille va du grain de mil au noyau de cerise. Le parenchyme extra tumoral est le siège d'une sclérose ou d'une cirrhose dans 3/4 des cas; cette sclérose peut n'intéresser que la périphérie de chaque foyer tumoral tandis que le reste du parenchyme est sain, cette éventualité est la plus rare, ou bien elle peut être diffuse le plus souvent.

Parmi les extensions possibles du processus néoplasique, à la capsule, au diaphragme, etc..., la thrombose néoplasique de la veine porte extra-

hépatique est si fréquente (40 %) que MARTIN la considère comme caractéristique du cancer primitif.

2.5.2 - Histologie des cancers primitifs du foie chez l'adulte (en dehors des sarcomes)

Il faut ici encore insister sur la nécessité de pratiquer la ponction biopsie sous contrôle laparoscopique, en raison d'une part du risque hémorragique de ces tumeurs très vascularisées, et pour guider le prélèvement d'autre part. En effet, l'aiguille peut très bien passer à côté du nodule tumoral et ne ramener que du parenchyme sain ou cirrhotique. Mais la laparoscopie, si elle peut distinguer une cirrhose nodulaire d'une autre affection hépatique, est souvent incapable en présence d'un nodule néoplasique d'en préciser la nature primitive ou secondaire.

Cela dit, les cancers primitifs du foie de l'adulte sont pratiquement toujours des épithéliomas, parmi lesquels il est classique de distinguer :

- les hépatomes (75 à 80 %)
- les cholangiomes (20 à 25 %)
- et les formes mixtes (0,5 %)

Dans l'hépatome, la cellule tumorale rappelle plus ou moins bien l'hépatocyte normal; elle est polygonale à limites nettes, à cytoplasme basophile granuleux, tandis que le noyau volumineux est le siège de diverses altérations. L'activité fonctionnelle de cette cellule tumorale peut être plus ou moins conservée avec présence de bile intra et inter cellulaire. La surcharge ferrique en est par contre toujours absente. La disposition de ces cellules malignes peut être trabéculaire rappelant peu ou prou la disposition radiaire du lobule, ou former des massifs cellulaires;parfois une différenciation tubulo-acineuse ou vésiculaire peut apparaître. Le stroma est fait d'un fin réseau réticulinique, qui peut être le siège d'une réaction hématopoïétique ou myéloïde;parfois ce stroma se collagénise, donnant à l'hépatome un aspect squirrheux avec raréfaction des éléments cellulaires.

Dans le cholangiome, la cellule est de plus petite taille, son cytoplasme clair, son noyau hyperchrome en situation basale, avec fréquemment

une sécrétion apicale. Ces cellules constituent des formations canaliculaires rappelant les canaux biliaires intra hépatiques. Le stroma est ici toujours très abondant, fibreux.

Enfin les formes mixtes ou hépato-cholangiomes, sont rares, et ont surtout un intérêt nosologique pour les partisans de l'unicité des épithéliomas du foie.

2.5.3 - Rapports entre l'hépatome et la cirrhose :

La majorité des auteurs s'accordent actuellement pour admettre que la cirrhose précède le cancer. La fréquence des hépatomes au cours des autopsies de cirrhotiques varie de 6,1 % des cas (FAUVERT et BENHAMOU) à 8,5 % pour GALE et même 19 % pour ELKINGTON.

En France, la présence d'un éthylisme chronique parmi les antécédents des sujets porteurs d'hépatome est tout de même significative, de 50 à 60 % des cas selon les auteurs. Statistiquement également, la cirrhose alcoolique est de loin celle qui comporte le plus grand risque de voir se greffer un cancer.

La dégénérescence maligne au cours de la cirrhose se ferait selon deux modalités possibles : soit par transformation brutale d'un nodule de régénération cirrhotique en foyer épithéliomateux morphologiquement patent, soit par apparition de formes morphologiques intermédiaires désignées par ORCEL sous le terme de foyers ou nodules d'hyperplasie atypique.

Mais il faut bien reconnaître qu'il existe aussi des épithéliomas sans cirrhose, et il semble que les foyers de dégénérescence épithéliomateuse apparaissent au niveau de la région portale, refoulant le parenchyme adjacent qui se sclérose peu à peu à leur contact.

Ces divers aspects histologiques, joints aux aspects macroscopiques (foies nodulaires, tumeurs massives à contours polycycliques) plaident également en faveur de l'origine plurifocale du cancer primitif du foie.

Chapitre III

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

L'observation que nous venons de relater est celle d'un homme de 73 ans décédé d'une hémorragie digestive cataclysmique par rupture de varices oesophagiennes et dont la vérification anatomique montre la présence d'une cirrhose micronodulaire typique associée à un hépatome avec envahissement néoplasique de la veine porte. Cette observation serait somme toute banale si une précédente hospitalisation, quatre mois auparavant, n'avait montré quelques résultats surprenants sur lesquels il convient maintenant de revenir.

Lors de la première hospitalisation, en janvier 1970, nous étions en face d'un sujet en relativement bon état général, éthylique à n'en point douter, porteur d'une hépatomégalie non douloureuse depuis plusieurs mois, et chez qui, brusquement, une ascite venait de se constituer, accompagnée d'un oedème des membres inférieurs et d'une discrète circulation collatérale. Le tableau clinique est donc évocateur, mais les examens paracliniques ne tardent pas à venir tempérer une démarche diagnostique quelque peu enthousiaste. En effet, devant ce tableau de décompensation, on s'attend à des perturbations fonctionnelles hépatiques caractéristiques et déjà sévères.

Pourtant, les tests inflammatoires sont normaux, les gamma-globulines ne représentent que 20 % des protéines sériques et il n'y a pas de bloc beta-gamma; la cholestérolémie à 1,40 g/l et le taux de prothrombine à 89 % témoignent d'une fonction hépato-cellulaire subnormale; il n'y a ni cytolyse ni cholestase. C'est donc un bilan hépatique pratiquement normal.

Mais il y a plus surprenant encore, puisque l'épreuve à la B S P est normale, avec une rétention plasmatique de 7 % à la 15e mn et de 5 % à la 45e minute; la scintigraphie confirme l'hépatomégalie, montre une fixation assez hétérogène, sans lacune franche, mais surtout elle ne note pas de fixation extra-hépatique.

Enfin, la ponction biopsie ramène trois fragments dont deux sont constitués d'un parenchyme hépatique strictement normal alors que le 3e n'est le siège que d'une fibro-sclérose éparse associée à une stéatose très modérée et une hémosidérose hépatocytaire d'intensité moyenne.

Quatre mois plus tard, lorsque le malade est rehospitalisé en urgence pour hématémèse et melaena, son bilan hépatique est encore peu perturbé et les seuls éléments nouveaux par rapport au bilan précédent consistent en une élévation des phosphatases alcalines à 120 UI (normale 40 UI), et des transaminases glutamo-pyruviques à 56 U Frankel (normale 35 UF). L'évolution rapidement fatale, ne permettra pas de poursuivre plus loin les investigations.

En présence d'une telle observation, et pour dissiper un certain malaise lié à l'incohérence des résultats para cliniques, on eût aimé un dossier plus fourni afin d'y trouver des éléments décisifs, et l'on se prend alors à évoquer un certain nombre de regrets.

Tout d'abord, on peut déplorer l'absence de certaines épreuves dites de traversée; la perturbation de ces épreuves est en effet caractéristique du syndrome d'hépatite parenchymateuse diffuse, et celle-ci est induscutablement le primum movens de tout le processus cirrhogène. La recherche de l'alpha foeto protéine, si elle avait été positive aurait bien évidemment été un argument de poids en faveur de l'hépatome, négative elle ne l'infirmerait pas.

Nous pouvons également nous reprocher de n'avoir pas mesuré la clearance fractionnelle de la B S P, mais de nous être contentés d'un dosage de la rétention plasmatique. En effet pour certains auteurs, comme FAUVERT et CAROLI, cette détermination de la clearance fractionnelle est impérative

et l'épreuve à la B S P ne saurait se concevoir autrement que sous cette forme. A notre décharge cependant, le fait que cette épreuve classique à la B S P est encore couramment pratiquée et qu'elle a tout de même permis de dépister bon nombre de cirrhoses cliniquement latentes; de plus il y aurait pour certains auteurs (10) une assez bonne corrélation entre la valeur de la clearance fractionnelle et le taux de rétention plasmatique à la 15e minute (opinion qui rappelons-le n'est pas acceptée par de nombreux hépatologues).

L'électrophorèse classique ne montrant ni hyper gamma globulinémie franche, ni bloc beta gamma, il aurait peut être été utile de pousser plus loin l'étude du syndrome mésenchymateux en demandant une immuno-électrophorèse. Rappelons que cette étude permet de distinguer valablement les cirrhoses compensées (avec augmentation des immunoglobulines IgG et IgA, augmentation de l'haptoglobine et de l'alpha 2 macroglobine), des cirrhoses décompensées (avec baisse de l'albumine, de l'haptoglobine, de la transférine, des beta 1 AC globulines et de l'alpha lipoprotéine).

Quant à l'ascite, elle nous a privé de données laparoscopiques fort utiles. Nous avons vu précédemment l'intérêt qu'il y avait à faire accompagner la ponction-biopsie d'une laparoscopie; outre le fait que celle-ci dirige et guide celle-la, la laparoscopie fournit des données macroscopiques d'une valeur considérable. Dans le cas qui nous intéresse, elle aurait permis de visualiser les caractères morphologiques extérieurs de cette hépatomégalie : s'agit-il d'un gros foie global ou prédominant sur un ou plusieurs lobes ? L'aspect nodulaire de sa surface est très évocateur; la taille des nodules a pour CAROLI une valeur pronostique. En cas d'hépatite alcoolique, la surface du foie est au contraire, lisse, à surface légèrement remaniée et vallonnée, selon le stade évolutif de la maladie. Les nodules néoplasiques, lorsqu'ils sont superficiels, sont généralement bien visibles mais le diagnostic différentiel entre cancer primitif et secondaire sur le seul aspect laparoscopique est beaucoup plus aléatoire qu'on ne l'avait dit autrefois. Enfin, la laparoscopie permet aussi, mais dans une moindre mesure, d'observer l'axe spléno-portal, d'apprécier l'importance de l'hypertension portale et d'éliminer éven-

tuellement un obstacle préhépatique. Autant de données qui ne nous serons fournies que par la nécropsie effectuée quatre mois plus tard.

Pour en terminer avec tous ces regrets, il nous faut mentionner les explorations radiologiques vasculaires qui ont été récusées en raison de l'âge du malade. Pourtant, si la splénoportographie comportait assurément des risques considérables sur un tel terrain, l'indication d'une artériographie du tronc coeliaque était logique, compte tenu des renseignements qu'elle pouvait apporter, tant par la portographie de retour, que par l'aspect de la vascularisation intra hépatique.

Nous allons revenir maintenant sur trois examens dont les résultats inhabituels méritent d'être discutés, ce sont l'épreuve à la B S P, la scintigraphie et la ponction biopsie.

Nous avons vu plus haut l'immense valeur diagnostique de l'épreuve à la B S P en cas de cirrhose alcoolique. Elle a l'avantage d'être l'une des plus précocement perturbées de toutes les explorations fonctionnelles du foie. Elle est surtout fidèle, puisque BENHAMOU ne la constate négative que dans 5 % des cirrhoses vérifiées, alors que CAROLI et FAUVERT ont montré que toutes les autres épreuves biologiques courantes comportaient entre 6 et 64 % de résultats normaux en cas de cirrhose. En ce qui concerne les cirrhoses ascitiques en particulier, on ne trouve pas de données statistiques dans la littérature, mais tous les auteurs s'accordent pour dire qu'en pareils cas, l'épreuve à la B S P est pratiquement toujours sévèrement perturbée. C'est pourquoi, faute de pouvoir donner une explication à ce résultat paradoxal, nous nous contenterons de faire deux remarques. Tout d'abord, le fait que notre dosage de la rétention plasmatique en B S P ne comporte que deux valeurs (7 et 6 %) toutes deux nécessairement entachées d'une certaine incertitude, et que l'écart entre ces deux valeurs soit si faible (1%), vient en quelque sorte confirmer la nécessité, signalée précédemment, de pratiquer des dosages plus nombreux et répartis sur un plus grand laps de temps. En effet, à ne considérer que ces deux valeurs on a l'impression que le taux de la B S P plas-

matique reste stationnaire; or, il est bien certain qu'il n'en est rien et la rapidité avec laquelle se fait la décroissance initiale, ainsi que le délai nécessaire à une élimination totale, ne sont pas sans importance pour l'interprétation correcte de cette épreuve. D'autant que, et ce sera notre seconde remarque, si l'on ne s'en tient à ces deux valeurs de la B S P plasmatique, tout se passe comme si après une fixation ou captation presque trop rapide, son élimination était ensuite beaucoup plus lente et difficile. C'est précisément l'inverse de ce que l'on observe généralement en cas de cirrhose, et l'on est alors enclin à se demander s'il n'y aurait pas, dans ce cas précis, soit une fixation extra-hépatique anormalement importante expliquant la rapide décroissance initiale, puis une libération plus lente dans le plasma, soit un reflux exagéré des dérivés de la B S P des hépatocytes vers le plasma par suite d'un trouble quelconque au niveau du mécanisme d'excrétion hépatocyto-biliaire. Ce ne sont bien entendu que des hypothèses, et encore aurait-il fallu pour les étayer, pratiquer des prélèvements plasmatiques précoces et tardifs au delà de 120mn, des mesures de la B S P urinaire, et peut être même de la concentration en B S P biliaire par tubage duodéno-cholédocien rétrograde.

Quant à la scintigraphie, elle objective une hépatomégalie régulière sans lacune franche (ce qui permet d'éliminer tout processus tumoral d'au moins 2 ou 3 cm de diamètre), mais de structure assez hétérogène et sans fixation extra-hépatique. Si l'hétérogénéité de fixation parenchymateuse est tout à fait compatible avec le diagnostic de cirrhose, il nous manque par contre un argument de poids : l'existence d'une fixation extra-hépatique avec élévation de l'index splénique au delà de 0,30 (PAPANICOLAOU). Toutefois, cette affirmation n'est pas absolue, puisque HECHT, THOMAS et CAROLI s'accordent pour reconnaître que si l'absence de fixation extra hépatique est exceptionnelle en cas de cirrhose, cette éventualité peut néanmoins se rencontrer lorsqu'il existe simultanément une épuration normale de la B SP. Notre observation en est alors une belle illustration.

La négativité de notre ponction-biopsie est par contre bien gênante. En effet, il est classique de dire qu'en matière de cirrhose, les explorations fonctionnelles confirment un diagnostic évoqué ou soupçonné par la clinique,

mais seule l'histologie apporte la certitude. D'ailleurs, depuis le Congrès de La Havane en 1956, la définition de l'état cirrhotique ne se fonde que sur l'histologie, et en toute rigueur, s'il n'y a pas de lésions caractéristiques, il n'y a pas de cirrhose.

Pourtant, il convient de nuancer cette affirmation : d'abord, parce qu'il est des causes d'erreur ; les lésions histologiques peuvent parfois, contrairement à la définition théorique de la cirrhose, ne pas être strictement diffuses à l'ensemble de l'organe, et la ponction peut n'intéresser qu'une zone encore non caractéristique; mais il y a plus, et en cas de cirrhose authentique, le prélèvement d'un nodule de régénération, à fortiori s'il est relobulisé, peut très bien simuler un parenchyme normal. Ensuite, il faut bien reconnaître que dans un certain nombre de cas (20 % pour CORTORTI), la ponction biopsie est bel et bien mise en échec, et c'est ce qui fait toute la valeur de la laparoscopie.

Pourtant, au terme de cette discussion point par point, le doute persiste, et devant toutes ces incertitudes, pour ne pas dire ces incohérences, nous sommes tentés de remettre en cause le diagnostic; et si le cancer avait précédé la cirrhose ? En faveur de cette conception, les données histologiques expérimentales selon lesquelles certains foyers épithéliomateux peuvent apparaître spontanément, disséminés dans le parenchyme hépatique, se développant à partir de la zone para-portale que RAPPAPORT a montrée comme étant la zone de régénération élective du lobule; la sclérose et la cirrhose seraient alors purement réqctionnelles, apparaissant au contact même des foyers néoplasiques. Cette hypothèse expliquerait chez notre malade les très relatives perturbations des explorations fonctionnelles hépatiques, et le syndrome oedémato-ascitique pourrait être mis sur le compte de l'envahissement portal. Mais les arguments contre sont nombreux : l'absence de douleur, la conservation de l'état général, la non augmentation de l'hépatomégalie aux examens successifs, le caractère non hémorragique de l'ascite, l'absence d'hyperphosphatasémie ainsi qu'une alpha 2 globulinémie subnormale, ne sont pas des moindres (et on peut regretter a posteriori de n'avoir pas rechercher l'alpha-foeto protéine); de plus, en cas d'envahissement portal néoplasique, on voit

mal comment le seul sevrage et le régime désodé auraient pu faire régresser l'ascite.

Mais alors, si comme il est actuellement admis, la cirrhose a bien précédé le cancer, il n'en demeure pas moins que la rapidité de cette évolution est tout à fait inhabituelle; ce malade suivi en consultation externe pour une diarrhée depuis près de 6 mois avait une hépatomégalie isolée, bien tolérée, Comment peut on expliquer une décompensation aussi brutale en l'absence de perturbations biologiques et histologiques patentes. S'agissait-il d'une hépatite alcoolique subaiguë à évolution particulièrement maligne ? Or, ce n'est pas l'âge habituel, l'évolution se fait dans ce cas plus volontiers vers l'insuffisance hépato cellulaire irréversible, et de plus nous n'avons aucun élément biologique (perturbation des épreuves de traversée) ni histologique (lésions d'hépatite parenchymateuse diffuse) qui nous permette de l'affirmer.

Telles sont les principales remarques que nous étions conduits à faire à propos de cette observation quelque peu déconcertante mais passionnante. Et quant à conclure, il semble que ce soit bien difficile après toutes les interrogations que nous venons de soulever. Ce qui apparaît tout de même, c'est que le diagnostic de cirrhose alcoolique reste aujourd'hui encore, à la fois simple et difficile.

oOo

Chapitre IV

EN GUISE DE CONCLUSION

Cette observation nous a permis d'évoquer quelques unes des difficultés diagnostiques propres à la pathologie hépatique. Si perfectionnées et si précises que soient les méthodes d'investigation dont nous disposons actuellement, elles ne doivent pas faire perdre de vue que le foie est un organe aux fonctions métaboliques multiples, complexes et intriquées, ce qui explique le polymorphisme des anomalies rencontrées et l'absence de spécificité absolue de chacune d'elle.

Une autre constatation ressort de tout ce qui a pu être développé dans cette thèse, tient au fait que la méthode anatomo clinique si chère à LAENNEC, basée sur la confrontation méthodique des données cliniques et anatomiques macroscopiques, bien loin d'être dépassée, trouve son prolongement actuel dans une recherche toujours plus approfondie des relations existant entre les lésions histologiques et les désordres fonctionnels biologiques qui les accompagnent.

Ainsi, avec persévérance, nous pouvons espérer parvenir à une connaissance toujours plus fine des mécanismes physiopathologiques, et par là même, entrevoir des possibilités thérapeutiques nouvelles pour nos malades.

oOo

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBOT G.

La détection des hépatites alcooliques et leur traitement avant l'apparition de la cirrhose.
Gaz. Hop. Paris, nov. 1958, 1085-1088

2 - ALBOT G., DUPUY R., HERMAN J.

Formes de début de la cirrhose alcoolique : troubles biologiques histologique, portographie, évolution, traitement.
Les Entretiens de Bichat 1952. L'expansion scientifique francaise. Edit. 1952, Paris

3 - ALBOT G., DUPUY R., HERMAN J., et CORTEVILLE P.

Des hépatites alcooliques à la cirrhose
Sem. Hop. Paris 1954, 30, 2531

4 - ALBOT G., HERMAN J., et FAYE C.M.

Stéatoses et cirrhoses
Vie méd. Mai 1955, 51-57

5 - ALBOT G., JEZEQUEL A.M. et NEZELOF C.

L'hépatite parenchymateuse diffuse et son substratum anatomique: la clarification cellulaire généralisée.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris fev. 1960, 76, 257-260

6 - ALBOT G., LUNEL J., BOISSON J. et coll.

Signes biologiques et formes histobiologiques des hépatites alcooliques subaiguës.
Rev. Internat. Hépat. 1968, 18, 197-240

7 - ALBOT G., LUNEL J., PARTURIER ALBOT M. et coll.

La stéatose alcoolique et son évolution.
Vie méd. 1967, 1185-1205

8 - ALBOT G., TOULET J. et BOISSON J.

L'exploration fonctionnelle du foie
Documentation médicale Labaz

9 - ARON F., VARGUES R. et MOULIN M.

Evolution du diagnostic biologique des cirrhoses et interêt des progrès techniques d'analyse.
Arch. Mal. App.Dig. 1968, 57, 1061-1062

10 - BARRAUD G.

Contribution à l'épreuve de la B S P (comparaison de la clearance fractionnelle et du taux de rétention à la 15e et à la 45e minute)
Thèse Med. Paris 1964, n° 564

11 - BECKER K.

Mukopolysaccharide. In Alkohol und leber
Schattauer edit. Stuttgart, 1971, 293-301

12 - BEGON (F.P.

Epreuve à la B S P chez le sujet normal et dans les obstructions totales et partielles de la voie biliaire
Thèse Med. Paris 1966, n° 769

13 - BERNADES P.

Les aspects cliniques du cancer primitif du foie
Thèse Paris 1964

14 - BERTHOM M.P.

Intérêt de la laparoscopie et la ponction biopsie du foie au cours de 200 observations cliniques
Thèse Med. Grenoble, 1964, n° 18

15 - BERTRAND J.L.

La stéatose éthylique du foie : étude clinique et analyse chromatographique de la ponction biopsie hépatique chez l'homme.
Thèse Med. Lyon 1970, n° 94

16 - BERTRAND L. et MICHEL H

Les nodules de régénération sont ils responsables de l'hypertension portale dans la cirrhose alcoolique du foie ?
Hepatologia, 1967, 13, 581

17 - BOIVIN P.

Quelques aspects de la biologie du foie alcoolique en dehors de la cirrhose.
Revue Internat. Hépat. 1968, 18, 243-264

18 - BOREL G.A.

Contributinn statistique à l'étude anatomopathologique des cirrhoses hépatiques
Thèse Med. Zurich 1964, n° 11

19 - CACHERA R. et DARNIS F.

Etude anatomique des stades initiaux des cirrhoses alcooliques
Rev. Internat. Hépat. 1951, 6, 11

30 - CACHERA R., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.

Etude clinique biologique et histologique des stéatoses du foie chez les alcooliques.
Sem. Hop. Paris sept. 1950, 66, 3497-3514

21 - CACHERA R., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.

L'évolution des stéatoses alcooliques du foie contrôlées par P.B.
Sem. Hop. Paris, sept. 1950, 66, 3515-3521

22 - CAMILLERI J.P., DIEBOLD J. et CAULET T.

Structures tubulaires néoformées et ductules biliaires dans les cirrhoses communes.
Arch. Mal. App. Dig. 1969, 58, 215

23 - CAROLI J., ALLIOT M., RICHARD H.

Epreuve de la B S P
Sem. Hop. Paris 1950, 26, 1110

24 - CAROLI J., MAINGUET P., RICORDEAU P. et FOURES A.

De l'importance de la laparoscopie dans la classification anatomo-clinique des cirrhoses du foie.
XXXIIe congrès francais de médecine, Lausanne, rapports 1959

25 - CAROLI J., NYS A., ALLIOT M.

Pentes d'élimination de la B S P après une injection unique. Leur valeur diagnostique dans les maladies hépato biliaires
Sem. Hop. Paris 1956, 32, 453

26 - CAROLI J. et RICORDEAU P.

Valeur diagnostique comparative de la ponction biopsie dans les affections hépato-biliaires de l'adulte
IVe Congreso intercianol de Patologie Clinica, Madrid 1960

27 - CAULET T., DIEBOLD J. et LAVRILLIER A.

Histogénèse des nodules cirrhotiques. Leurs rapports avec les modifications circulatoires intra hépatiques
Ann. ANAT Path. Janv-mars 1964, 77-118

28 - CAULET T., DIEBOLD J., LAVRILLIER A. et REYNES M.

Microvascularisation du foie cirrhotique
Rev. Internat. Hep. 1967, 17, n° 5,377-410

29 - CAZAL P. et MIROUZE

Histopathologie du foie alcoolique
congrès de Lausanne, 1959

30 - CHAFFIEL P.

Valeur clinique de la ponction biopsie du foie (étude de 40 observations).
Thèse de Lyon 1950

31 - CHARBONNIER A.

Intérêt pratique du test d'épuration plasmatique de la B S P
en tant qu'épreuve fonctionnelle hépatique
En bref, décembre 1971, n° 140

32 - COLTORTI M. et coll.

Analysis of a differential functional pattern between nn cirrhotic chronic liver diseases and hepatic cirrhosis : a multi variate approach;
Rev. Int. Hépat. 1969, 19

33 - CORCOS V., LAGERON A., WEGMANN R. et CAROLI J.

Histochimie du foie. Confrontation biochimique et électronique
Rev. Internat Hép. 1967, 17, n° 3, 129-226

34 - DIEBOLD J.

Contribution à l'étude des nodules cirrhotiques, leur vascularisation, leurs rapports avec les perturvations vasculaires intra hépatiques et l'hypertension portale dans les cirrhoses communes.
Thèse Med. Paris 1964, n° 661

35 - DUBARRY J.J?, TOURNERIE J. et AUCHE Y.

Forme floride des tumeurs malignes primitives du foie
Arch. Mal. App. Dig. Méd. 1963, 52, n° 5, 582-584

36 - ELKINGTON S.G. MAC BRIEN D.J. and SPENGER H.

L'hépatome au cours de la cirrhose
Brit. Med. J. 14 déc. 1963, n° 5371, 1501-1503

37 - ELOUATTASSI K.

Deux années de pratique de l'épreuve à la B S P selon la méthode de Guy Albot et Jean Toulet
Thèse Med. Tours 1970, n° 25

38 - ERENOGLU E., EDREIDA J.G. et PATEK A.J.

Observations on patients with Laennèc cirrhosis receiving alcohol on controlled diets.
Ann. Int. Med. Mai 1964, 60, n° 5, 814-823

39 - FAUVERT R.

L'exploration fonctionnelle du foie
Mise au Point 1959, Flammarion Editeur

40 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P., BOIVIN P., DARNIS F. et HARTMANN L.

Biologie des cirrhoses alcooliques
XXXIIe congrès français de médecine, Lausanne 1959

41 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P. et LOVERDO A.

Les clearances hépatiques
Rev. Internat. Hépatol. 1958, 8, n° 7, 429-450

42 - FAUVERT R. et coll.

Exploration fonctionnelle du foie
N° spécial, rev. Prat., 1963, n° 10 bis, 1153-1340

43 - FERRY G.

Le test àla B S P et ses applications cliniques
Thèse Med. Poitiers 1970, n° 34

44 - GALAMBOS J.T.

Collagen metabolism in chronic liver injury. In alcohol and the liver
Schattauer, edit. Stuttgart, 1971, 321-324

45 - GIRARD M. et PLAUCHU M.

Valeur clinique de la B P (à propos de 50 observations)
Journal de Médecine de Lyon 20 mai 51

46 - GODDMANN R.

Bromosulfphtalein clearance, a quantitative clinical test of liver function
J. Lab. Clin. Med. 1952, 40, 531

47 - HARTROFT W.S.

Nutritional factors in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. In alcohol and the liver
Schattauer edit. Stuttgart, 1971, 169-179

48 - HECHT Y.

Les hépatites alcooliques subaiguës malignes
Thèse Paris 1963

49 - HECHT Y., CHEVREL B. et CAROLI J.

Les hépatites alcooliques subaigues malignes
Rev. Med. Chir. Mal foie, 1969, 44, 235

50 - HERBOUILLER M.

Contribution à l'étude du pronostic des cirrhoses éthyliques pour l'épreuve d'élimination de la B S P injectée dans le liquide d'ascite.
Thèse Med. Paris 1955, n° 596

51 - HERMAN J.M.

Genèse de la cirrhose. Etude histobiologique
Thèse Med. Paris 1953, n° 729

52 - HIMSWORTH H.P. et GLYNN L.E.

Massive hépatic necrosis and diffuse hepatic fibrosis
Their production by means of diet.
Clin. Sc. aout 1944, 5, 94-123

53 - JUSTIN BESANCON L. LAMOTTE BARRILLON S. et BARBIER P.

Essais de confrontations cliniques, biologiques et histologiques dans quelques maladies du foie
Sem. Hop. Paris juin 1950, 41, 1941-1961

54 - KERNBAUM S.

Intérêt de l'étude couplée des clearances de la B S P et de l'or colloïdal radioactif pour dépister en urgence une affection hépatique chez les malades hospitalisés pour une hémorragie digestive.
Thèse Med. Bichat Beaujon 1971, n° 17

55 - LABES A.

La ponction biopsie du foie "à l'aveugle". Etude critique de ses différentes techniques. Valeurs et limites de son utilisation
Thèse Med. Bordeaux, 1963, n° 131

56 - LEEVY C.M., et SORRELL M.F.

Management of fatty liver and steatonecrosis in alcoholics.
Alkohol und leber. Symposium international, oct. 1970 in Fribourg 1 vol. F.K. Schattauer, édit. Stuttgard-New York, 1971, 501

57 - LEMONNIER F., JULIEN Cl. ? VALLERON A., CHEVREL B., et CAROLI J.

Valeur pratique des différents modes d'expression des pentes d'épuration dela B S P
Rev. Med. Chir. foie, 1969, 44, n° 2, 85-88

58 - LIEBER C.S., RUBIN E., DE CARLI L.M. et JOLY J.G.

Etude des effets morphologiques et métaboliques de l'alcool sur le foie
R.M.F. 1971, 46, 233-254

59 - MAC DONALD R.A.

Cirrhose et cancer primitif du foie
New Engl. J. Med. 20 dec. 1956, 255, n° 25, 1179-1183

60 - MANENTI F., CARULLI N., AGNOLUCCI M.T. et COPPO M.

Foie et alcool, résultat de nos recherches.
R.M.F. 1971, 46, 225-231

61 - MARTINI G.A. et BODE C.

Epidemiology of cirrhosis of the liver. In i alcooholic cirrhosis and other toxic hepatopathias
Skandia international symposia, 1 vol. Nordisk Bokhandelus Förlaj. stockholm, 1970, 315

62 - MICHEL M., REYNOLDS T.B. et BERTRAND L.

L'hypertension portale de la nécrose hyaline sclérosante du foie au cours de l'alcoolisme chronique
Rev. Int. Hep. 1966, 16, 1037

63 - MINCEV M.

On the diagnostic and pronostic value of the bromsulphtalein test in patients with hepatic cirrhosis
Folia, Med. Plovidv, 13, 225-230, 1971

64 - NETIK J. et CAMAIN R.

Comparaison des examens nécropsiques avec les renseignements fournis par la P B du foie
Bull. Med. A O F, VIII, juillet, septembre 58

65 - NYS A. et ALLIOT G.

Etude critique du test de la B SP
Sem. Hop Paris (ann. Rech. Med) 1956, 32, 441

66 - ORCEL L.

Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme
Sem. Hop. Paris 20 janv. 1958, 34, n° 3/I, 135-151

67 - ORCEL L. et GIORGI H.

Les aspects anatomo pathologiques des stéatoses hépatiques
Vie. Med. 1967, 1127-1152

68 - OUDEA P.

Elimination de la B S P Utilisation chimique
France Med. 1961, 5, 271

69 - OUDEA P., FELDMANN G., DOMART OUDEA M.Cl.

Etude histologique et ultrastructurale du foie alcoolique en dehors de la cirrhose
Rev. Int. Hep. 1967, 17, n° 2, bis, 42

70 - PANTALEON C.

Contribution à l'étude des nécroses cirrhogènes alcooliques du foie
Thèse Paris 1970, n° 381

71 - PAYET M.

Le cancer primitif du foie. Considérations diagnostiques et étiologiques. A propos de 1200 cas
Presse Med. 1965, n° 35, 1995-1998

72 - PAYET M. et PEME P.

Valeur critique de la P.B. hépatique
J. de Med. de Bordeaux n° 2, fev. 55, 206-209

73 - PETEROLFF B.

Contribution clinique à l'étude de l'épreuve de la B S P
Thèse Med. Paris 1957, n° 440

74 - PLAUCHU M., REVILLARD J.P., GIRARD R., DELAYE J. et GIRARD M.

Sur quelques aspects cliniques, biologiques et anatomiques du cancer primitif du foie chez l'adulte
J. Med. Lyon 20 oct. 1963, 44, n° 1041, 1493-1519

75 - POPPER H. et ELIAS H.

Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by three-dimensional approach
Am. J. Path mai-juin 1955, 31, 405-441

76 - PORTA E.A., HARTROFT W.S., GOMEZ-DUNN C.L.A. et KOCH O.R.

Dietary factors in the progression and regression of hepatic alteration associated with experimental chronic alcoholism
Feder. Proc. Oct 1967, 26, n° 5, 1449-1457

77 - Report of the board for classification of cirrhosis
Vth panam. Congress (La Havane) Gastroenterology 1956, 31, 213

78 - ROSENTHAL S.M. et WHITE E.C.

Clinical application of the bromsulpholein test for hepatic function
J A M A 1925, 84, 1112

79 - SCHEUER P.J.

Liver biopsy interpretation
Baillère, Tindall et Cassel, edit. 1968, 1 vol.

80 - DE SMET P.

La valeur de la P.B. du foie pour la clinique au Congo
Bruxelles Médical 1937, n° 46

81 - TAPIE J., FERRET P.

Résultats comparatifs de l'exploration fonctionnelle du foie et de la P.B.
P.M. 61, n° 54, 22 aout 53, 1103

82 - TOULET J.

Les facteurs d'épuration de la B.S.P. et leurs conséquences pratiques. Considérations générales et champ d'application
Rev. Internat. Hepatol. 1968, 18, n° 4, 525-531

83 - TOULET J. et ALBOT G.

L'épreuve de l'épuration sanguine de la B S P Problèmes d'interprétation et modalités complémentaires d'expression des résultats
Arch. Mal. App. Dig. 1966, 55, n° 11, 999-1014

84 - TOULET J., DAVEZAC J.F., LUNEL J. et ALBOT G.

Essai sur l'interprétatinn diagnostique de l'épreuve à la B S P amélioration du diagramme semi logarithmique d'expression des pentes d'épuration de la B S P. Essai d'interprétation corrélative des clearances dites de fixation hépatique et d'élimination biliaire
Sem. Hop. Paris 1965, 41, 1865

85 - VARAY A., ORCEL L., BERTHELOT J., ROLAND J. et MOLAS G.

Les formes explosives de la cancérisation des cirrhoses du foie. Formes pseudo-hépatitiques. Formes thrombosantes portales
Rev. Int. Hop. 196, 14, n° 4, 289-316

86 - ZAKHAROV V.N.

L'état climico-fonctionnel du foie au cours des intoxications alcooliques chroniques
Sov. Med.,1968, 3, 57-62

oOo

Vu, le Président de Thèse

Mr. le Professeur J. B. BOUVIER

Vu, le Doyen de la Faculté

PARIS - SUD

Mr. le Professeur MONSAINGEON

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l' Académie de Paris

R. MALLET.